

علل، درمان و پیامد تشنج در بیماران مسموم با داروها و سموم تشنج‌زا: مطالعه در ۶۶ بیمار

چکیده

نسترن ایزدی‌مود^۱

احمد یراقی^{۱*}

فرزاد قشلاقی^۱

راحله مجیری^۲

۱- گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- پزشک عمومی

زمینه و هدف: تشنج از مهمترین علائم مسمومیت‌ها می‌باشد. با توجه به تفاوت در میزان دسترسی افراد به سموم و مواد در مناطق مختلف، مقدار ماده موثره داروهای ساخت کارخانجات مختلف و نیز عدم کنترل در خرید و فروش مواد خطرناک مثل سموم کشاورزی، در این مطالعه به بررسی علل، درمان و پیامد تشنج در بیماران مسموم با مواد تشنج‌زا پرداخته شد. **روش بررسی:** مطالعه توصیفی بر روی ۲۲۰ پرونده بیمار مسموم با سموم تشنج‌زا در سال‌های ۸۲-۱۳۸۰ بستری در بخش مسمومین بیمارستان نور انجام و موارد منجر به تشنج مشخص گردید. اطلاعات شامل سن، جنس، نوع ماده مصرف‌شده، نوع تشنج تونیک کلونیک ژنرالیزه (ایزوله یا پایدار)، داروی کنترل‌کننده تشنج و پیامد مسمومیت در پرسشنامه ثبت و با آزمون‌های χ^2 واریانس یک‌طرفه آنالیز گردید. **یافته‌ها:** از میان ۶۳ بیمار مسموم دارای تشنج، ۳۳ نفر مرد و ۳۰ مورد زن بودند. اکثریت بیماران مسموم دچار تشنج در گروه سنی ۴۰-۱۵ سال قرار داشتند (۲۸ بیمار). شایع‌ترین مسمومیت‌های ایجادکننده تشنج مسمومیت با داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای (۳۹/۷٪) سموم ارگانوفسفره (۱۷/۵٪)، کاربامازپین (۷/۹٪) و سموم ارگانوکلره (۶/۳٪) بودند، اما از نظر میزان تشنج‌زایی این مواد، بیشترین میزان تشنج پایدار در مسمومین با سموم ارگانوکلره (۲۵٪)، ارگانو فسفره (۱۸/۷۵٪)، TCA (۱۸/۷۵٪) و کاربامازپین (۱۲/۵٪) مشاهده گردید. با افزایش سن، تشنج کاهش پیدا می‌کرد. نوع تشنج با نوع ماده ارتباط داشت. بهترین داروی کنترل‌کننده تشنجات میدازولام (۲۵٪) بود. مرگ و میر در شش بیمار با یا بدون عارضه کلیوی مشاهده گردید. **نتیجه‌گیری:** تفاوت در نوع مسمومیت‌ها می‌تواند به دلیل تفاوت در دسترسی باشد. میدازولام با عوارض کمتر و عدم داشتن منع مصرف در مسمومیت‌ها انتخاب مناسبی جهت کنترل تشنج پایدار است.

کلمات کلیدی: تشنج، مسمومیت، تشنج پایدار.

* نویسنده مسئول: اصفهان، خیابان صفا، بیمارستان الزهراء، دفتر گروه بیهوشی
تلفن: ۰۹۱۳۱۸۳۹۹۶
email: yaraghi@med.mui.ac.ir

مقدمه

دسترسی افراد به سموم و مواد مختلف در مناطق مختلف و مقدار ماده موثره مواد و داروها نیز متفاوت بوده و کنترل دقیقی بر خرید و فروش مواد صنعتی و خانگی خطرناک مثل سیانور، سموم کشاورزی و حشره‌کش‌ها که از علل تشنج هستند وجود ندارد، علل مسمومیت‌های منجر به تشنج در جامعه ما نیز متفاوت به نظر می‌رسد. برخی از مسمومیت‌ها که از علل شایع تشنج ذکر می‌شوند^۱ در جامعه ما بسیار کم است. به‌عنوان مثال مسمومیت با ایزونیاژید و مسمومیت با تئوفیلین طی آمار یک‌ساله بخش مسمومین بیمارستان نور که تنها مرکز مسمومین در استان اصفهان می‌باشد کمتر از پنج مورد بوده است. مسمومیت با کوکائین و آنتی دیس ریتمی‌ها نیز در بخش مسمومین گزارش نشده است. لذا علل شایع تشنج ناشی از

تشنج Convulsion اختلال عمل‌گذاری مغزی ناشی از تخلیه الکتریکی غیرطبیعی نورون است که به‌صورت فعالیت الکتریکی پاتولوژیک اپیزودیک در مغز بروز می‌کند و باعث یک‌سری از علائم و نشانه‌های نورولوژیک می‌شود.^{۱،۲} مسمومیت با سموم و داروهای مختلف یکی از علل مهم تشنج می‌باشند.^{۳-۵} اگر چه که اکثر تشنجات در مسمومیت‌ها ایزوله می‌باشند اما مسمومیت‌های ناشی از تئوفیلین، آنتی دیس‌ریتمی‌ها و ایزونیاژید به‌طور شایعی منجر به تشنج پایدار می‌شوند.^{۶-۹} تشنجات به‌علت فعالیت تشدید یافته عضلات می‌تواند هیپرترمی، نارسایی کلیوی حاد ناشی از میوگلوبینوری، آسیب‌های مغزی ناشی از هیپوکسی ایجاد و یا منجر به فوت گردد.^{۱۰} میزان

۲۲۲۰ بیمار، با داروها و سموم تشنج‌زا مسموم شدند که از بین آنها ۶۳ نفر دچار تشنج شده بودند. در این ۶۳ بیمار، ۳۳ نفر مرد و ۳۰ مورد زن بودند. جدول ۱ فراوانی تشنج در بیماران مسموم به تفکیک نوع سم یا دارو را نشان می‌دهد. از ۶۳ بیمار با تشنج ۱۶ مورد دچار تشنج پایدار (Status Epilepticus (SE) شده بودند که توزیع فراوانی آن به تفکیک نوع دارو و یا سم مصرف شده به ترتیب شیوع ارگانو کلره (۲۵٪)، ارگانو فسفره (۱۸/۷۵٪)، تری‌سیکلک اسیدها TCA (۱۸/۷۵٪)، کاربامازپین (۱۲/۵٪)، پودر سوسک‌کش (۱۲/۵٪)، الکل (۶/۲۵٪) و داروهای مختلف (۶/۲۵٪) بودند. جهت بررسی و تعیین توزیع فراوانی تشنج در بیماران مسموم به تفکیک سن، بیماران به سه گروه سنی تقسیم شدند. اکثریت بیماران مسموم دچار تشنج در گروه سنی ۴۰-۱۵ سال قرار داشتند (جدول ۲). از میان ۶۳ بیمار، چهار بیمار دارای سابقه قبلی مثبت از نظر تشنج بودند که از میان آنها، یک نفر دچار تشنج SE شده بود. ۵۹ نفر دیگر سابقه تشنج نداشتند که از میان آنها ۱۵ نفر دچار تشنج SE شده بودند. از میان داروهای مورد استفاده در کنترل تشنج‌های ایزوله، دیازپام بیشترین توزیع فراوانی را داشت (۸۷/۲۵٪) و سپس فنی توئین (۸/۵۰٪) و میدازولام (۴/۲۵٪) قرار داشتند. اما از میان داروهای مورد استفاده در کنترل تشنج‌های SE، میدازولام بیشترین توزیع فراوانی را از نظر داروی کنترل‌کننده تشنج داشت (جدول ۳). بیماران از نظر عاقبت درمانی (بهبودی بدون عارضه، بهبودی با عارضه کلیوی، عارضه کلیوی به‌همراه مرگ و مرگ زودتر از ایجاد عارضه کلیوی) مورد بررسی قرار گرفتند. در این میان تمام بیمارانی که تشنج آنها از نوع ایزوله بود، دارای پیش‌آگهی خوب بودند در حالی که از میان بیماران دارای تشنج SE، ۹ نفر دارای پیش‌آگهی خوب و بدون عارضه بوده و یک بیمار بهبودی با عارضه کلیوی داشت. مرگ و میر در شش بیمار با و یا بدون عارضه کلیوی مشاهده گردید. بین سن و بروز تشنج در مسمومیت‌ها ارتباط وجود دارد (OR=۰/۹۴، $p < ۰/۰۰۱$ با حدود اطمینان ۹۵٪ و محدوده ۹۸-۹۰٪) ولی در زمینه ارتباط بین سن و نوع تشنج، با آنالیز واریانس یک‌طرفه ارتباط معنی‌دار قوی پیدا نشد (Correlation coefficient = -۰/۲۳) ($p = ۰/۰۲۶$). البته ارتباط منفی ضعیفی مشاهده می‌شود به نحوی که با افزایش سن، تشنج مختصری کاهش پیدا می‌کند. بین نوع دارو و بروز تشنج در مسمومیت ناشی از آن نیز ارتباطی به‌دست نیامد. اما جهت بررسی ارتباط نوع دارو و یا

مسمومیت در کشور ما متفاوت از سایر جوامع خواهد بود و به دلیل عدم در دسترس بودن آزمایشگاه سم‌شناسی در مراکز، آگاهی پزشکان از علل شایع تشنج همراه با شرح حال و معاینه فیزیکی کمک زیادی در برخورد درمانی آنها با بیمار مسموم با تشنج خواهد نمود. از طرفی پروتکل درمانی تشنج در بین متخصصین متفاوت می‌باشد.^{۱۱} همچنین انجام پروتکل درمانی ثابت به دلیل وجود بعضی از کتراندیکاسیون‌ها در بیماران مسموم با محدودیت روبرو است که به‌عنوان مثال می‌توان به عدم امکان استفاده از فنی توئین در خاتمه تشنج‌های ناشی از داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای اشاره کرد.^{۱۲} این مطالعه جهت تعیین شایع‌ترین سموم و داروهای ایجادکننده و فاکتورهای مرتبط با تشنج در مسمومیت‌ها، داروهای ضد تشنج، تاثیر آنها و بالاخره شیوع عوارضی همچون نارسایی کلیه و میزان مرگ و میر انجام گرفت.

روش بررسی

نوع مطالعه توصیفی-تحلیلی گذشته‌نگر بود و پرونده بیماران مسموم مراجعه‌کننده به اورژانس مسمومین در سال‌های ۸۲-۸۰ بررسی شد. پرونده بیمارانی که با داروها و یا سموم تشنج‌زا مسموم شده بودند مشخص و موارد منجر به تشنج تونیک کلونیک ژنرالیزه وارد مطالعه شدند. پرونده آنها از لحاظ سن، جنس، سابقه قبلی تشنج، نوع دارو یا سم مصرف شده، زمان مصرف دارو، نوع تشنج تونیک کلونیک ژنرالیزه (ایزوله یا پایدار)، داروی به‌کار رفته در کنترل تشنج و میزان آن، عوارض کلیوی و مرگ و میر بررسی و اطلاعات حاصله در پرسشنامه ثبت گردید. پرونده‌هایی که علت تشنج هیپوگلیسمی، هیپوکلسمی یا علل دیگر بودند از مطالعه خارج شدند. جهت بررسی عارضه کلیوی از آزمایشات بیمار که ضمیمه پرونده بود استفاده شد. افزایش اوره (BUN) و کراتینین خون (Cr) و ته نشین ادراری فعال در بیماری که آزمایشات اولیه نرمال بود به‌عنوان عارضه کلیوی در نظر گرفته شد. آنالیز آماری با نرم‌افزار SPSS ویراست دهم انجام گردید. در تعیین ارتباط تشنج با سن، نوع دارو یا سم و زمینه قبلی تشنج و نیز ارتباط نوع تشنج با سن از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و χ^2 استفاده و مقادیر $p < ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در بررسی پرونده‌های بیماران مراجعه‌کننده به اورژانس مسمومین

جدول ۱: توزیع فراوانی موارد مسمومیت با داروهای تشنج‌زا و موارد تشنج در بیماران مسموم دچار تشنج به تفکیک نوع سم یا دارو

دارو یا سم	موارد مسمومیت	موارد تشنج	کل تشنج / موارد تشنج (%)	موارد مسمومیت / موارد تشنج (%)
تری‌سیکلک‌ها	۶۳۵	۲۵	۳۹/۷	۳/۹۳
ارگانوفسفره	۲۲۰	۱۱	۱۷/۵	۵
کاربازمپین	۱۲۰	۵	۷/۹	۴/۱۶
ارگانوکلره	۲۴	۴	۶/۳	۱۶/۶۶
مواد مخدر	۴۱۲	۳	۴/۸	۰/۷۲
ایندرال	۱۲۲	۳	۴/۸	۲/۴۵
الکل‌ها	۱۶۲	۲	۳/۲	۱/۲۳
پودر سوسک‌کش	۳۶	۲	۳/۲	۵/۵۵
علف‌کش انتخابی	۳۸	۱	۱/۶	۲/۶۳
پاراکوات	۲۲	۱	۱/۶	۴/۵۴
مواد دیگر	۴۲۹	۶	۹/۲	۱/۳۹
کل بیماران	۲۲۲۰	۶۳	۱۰۰	۲/۸۳

جدول ۲: توزیع فراوانی انواع تشنج در بیماران مسموم دچار تشنج به تفکیک سن

گروه سنی (سال)	موارد تشنج	موارد تشنج SE	موارد تشنج ایزوله
< ۱۵	۲۵	۴	۲۱
۱۵-۴۰	۲۸	۷	۲۱
> ۴۰	۱۰	۵	۵
کل	۶۳	۱۶	۴۷

جدول ۳: توزیع فراوانی داروهای کنترل‌کننده در تشنجات SE

داروی کنترل‌کننده	تعداد (درصد)
دیازپام	۱۶(۲۵)
فنی‌توئین	۲(۱۲/۵)
میدازولام	۴(۲۵)
تیوپنتال سدیم	۱۶(۲۵)
میدازولام + فنی‌توئین	۶(۳۷/۵۰)
تیوپنتال سدیم + فنی‌توئین	۲(۱۲/۵)
کل	۱۶(۱۰۰)

سم مصرف شده با نوع تشنج (SE یا ایزوله) از آزمون آماری χ^2 استفاده شد و ارتباط به‌دست آمده با $p < ۰/۰۵$ معنی‌دار بود. سابقه قبلی تشنج و بروز تشنج در مسمومیت هم ارتباط حاصله معنی‌دار نبود. ارتباط معنی‌داری بین سابقه قبلی تشنج و نوع تشنج در بیماران به‌دست نیامد (Correlation coefficient = ۰/۰۰۲) ($p = ۰/۹۸$). بین جنس و بروز تشنج نیز ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($OR = ۰/۶۶$).

بحث

نتایج نشان می‌دهد که مسمومیت در سنین ۱۵-۴۰ سال شایع‌تر بوده است که می‌تواند به‌علت بالا بودن شیوع خودکشی در این سنین

به‌دلیل مشکلات روحی و شغلی و خانوادگی و غیره باشد. مطالعه مشابهی در زمینه سن، مسمومیت‌ها و تشنج به‌دست نیامد اما در یک مطالعه بر روی ۱۱۱ بیمار با تشنج از نوع SE بستری در بخش نورولوژی، بیشترین موارد تشنج در بالغین گزارش شده است، اگر چه که یک پیک انسدانس در سال‌های اول زندگی نیز وجود داشته است^{۱۱} که یافته فوق می‌تواند به‌علت بیماری‌های نورولوژیک ناشی از سنین خاص باشد. از لحاظ بررسی شیوع جنسی، تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین زنان و مردان مشاهده نشد و ارتباطی بین جنس و نوع تشنج نیز وجود نداشت. در تحقیقی که در سال ۱۳۷۸ بر روی اطفال با تشنج SE انجام شده بود، تعداد پسران بیشتر از دختران بوده^{۱۳} و نیز در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۷۲ بر روی ۱۸ بیمار با تشنج SE انجام شده تعداد مردان از زنان بیشتر بوده است.^{۱۴} البته در هر دو تحقیق، تشنجات ناشی از مسمومیت جزء مطالعه نبوده است. ضمن اینکه در یک تحقیق که بر روی ۱۱۱ بیمار با تشنج SE در برزیل انجام شده بود، زنان و مردان تقریباً مساوی بوده‌اند و ارتباط قابل‌توجهی در زمینه جنس با تشنج وجود نداشته است.^{۱۱} بیماران از لحاظ سابقه قبلی تشنج مورد بررسی قرار گرفتند که تنها چهار بیمار از ۶۳ بیمار دارای سابقه مثبت از نظر تشنج بودند. بین سابقه قبلی تشنج در بیماران و نوع تشنج ارتباطی به‌دست نیامد که علت آن می‌تواند در عدم وجود این ارتباط به‌صورت واقعی و یا پیدا نشدن این ارتباط به‌دلیل تعداد کم بیماران با سابقه قبلی مثبت در این مطالعه باشد. در مقایسه با سایر مطالعات، در یک تحقیق در برزیل که بر روی بیماران با تشنج SE انجام شده بود ۵۹/۴٪ بیماران دارای سابقه قبلی مثبت و

۴۰/۵٪ بیماران دارای سابقه قبلی منفی از نظر تشنج بودند.^{۱۰} البته تحقیق مذکور بر روی بیماران نورولوژی انجام شده است و نه بیماران مسموم. بسیاری از این بیماران موارد شناخته شده تشنج یا صرع هستند و تشنج SE در آنها می‌تواند در زمینه قبلی و یا عدم مصرف داروهای ضد تشنج توسط بیماران باشد.^{۱۱} نتایج نشان داد که شایع‌ترین مسمومیت‌ها با داروها و سموم تشنج‌زا عبارت بودند از داروهای TCA، مواد مخدر، الکل، کاربامازپین، سموم ارگانوفسفره و در رده‌های بعدی علف کش‌های انتخابی، سموم ارگانوکلره قرار داشتند. اما از نظر میزان تشنج‌زایی این مواد «یعنی میزان موارد مسمومیت منجر به تشنج به کل موارد مسمومیت برای هر نوع سم یا دارو» نتایج متفاوت بود و بیشترین میزان مربوط به سموم ارگانوکلره، پودرهای سوسک کش، سموم ارگانو فسفره، کاربامازپین و TCA بودند. از لحاظ آماری بین نوع دارو با نوع تشنج ارتباط وجود داشت که می‌تواند به دلیل مکانیسم خاص اثر دارو و یا سم بر بدن باشد. به‌عنوان مثال تشنجات در مسمومیت با داروهای TCA بیشتر منفرد و کوتاه می‌باشند.^{۳،۸} شایع‌ترین مسمومیت‌های تشنج‌زا مسمومیت با داروهای TCA، تئوفیلین، ایزونیازید و کاربامازپین ذکر می‌شود.^{۱۴} ولی در این تحقیق شیوع به گونه دیگری می‌باشد، از طرفی در آمار سالیانه بخش مسمومین، مسمومیت با تئوفیلین و ایزونیازید که از موارد شایع تشنج ذکر می‌شوند^{۱۴} بسیار کم می‌باشد. تفاوت فوق نشانگر اختلاف در نوع مواد در دسترس بیماران در کشورها می‌باشد که از جمله می‌توان به در دسترس بودن سموم آفت‌کش در جامعه ما اشاره کرد. در حالی که توزیع و خرید و فروش این‌گونه سموم در بعضی از جوامع دیگر تحت قوانین خاص انجام می‌شود. از طرفی مصرف مواد دارویی مثل TCA در جامعه ما شیوع دارند که می‌تواند به دلایل احتمالی تجویز زیاد این دارو توسط پزشکان، فروش بدون نسخه توسط داروخانه و نیز عدم کنترل دقیق خانواده‌ها بر مصرف صحیح این داروها توسط بیمار باشد. توجه به تفاوت‌های فوق بسیار مهم است زیرا در برخورد پزشک با یک بیمار دچار تشنج به‌علت مسمومیت ناشناخته، باید بیشتر به فکر مسمومیت با سموم و داروهایی که در جامعه شایع‌تر هستند بود تا بتوان علاوه بر درمان تشنج، سریع‌ترین اقدامات تشخیصی و درمانی مورد نیاز از قبیل گرفتن نوار قلبی در بیماران مسموم با TCA و استفاده از آنتی‌دوت در مسمومیت‌هایی مانند ارگانو فسفره و TCA را انجام داد. از طرفی

پروتکل درمانی تشنج در بین متخصصین متفاوت می‌باشد. از نظر درمان‌های به‌کار برده شده جهت کنترل تشنجات پایدار در خط اول و دوم درمان بین نورولوژیست‌ها توافق نظر وجود دارد به‌نحوی که بنزودیازپین‌ها برای خط اول و فنی توئین و باریتورات‌ها جهت خط دوم توصیه شده‌اند ولی در مورد خط سوم و چهارم درمان اختلاف نظر می‌باشد به‌نحوی که گروهی فنوباریتال و گروهی والپرویک اسید را ترجیح داده‌اند و متخصصان بیهوشی هم انفوزیون فنوباریتال، انفوزیون بنزودیازپین و یا بیهوشی را مطرح کرده‌اند و برای خط چهارم درمان نیز بعضی فنوباریتال، پروپوفل یا میدازولام و بعضی تیوپنتال را به‌کار گرفته‌اند.^{۱۱} تحقیق حاصله نشان داد که بهترین و مناسب‌ترین دارو برای کنترل تشنجات SE ناشی از مسمومیت میدازولام به‌تنهایی و یا ترکیب آن با سایر داروها بوده است. لازم به‌ذکر است که در بررسی سیر درمانی بیماران با تشنجات SE، در همه موارد درمان ابتدا با دیازپام شروع و تا دوز کامل قابل تزریق مصرف شده بود (۳۰ میلی‌گرم در بالغین و ۰/۳-۰/۱ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلو گرم وزن بدن برای اطفال)^{۹،۱۲} ولی پس از آن رژیم‌های مختلف درمانی توسط اساتید پزشکی به‌کاربرده شده است و در نهایت میدازولام به‌تنهایی و یا همراه سایر داروها تشنج را کنترل کرده است. میدازولام از دسته بنزودیازپین‌های سریع‌الاثر می‌باشد و قدرت اثر آن از دیازپام بیشتر است^{۱۳} میدازولام به‌عنوان خط چهارم درمان در تشنج‌های استاتوس توسط متخصصین بیهوشی و نورولوژیست‌ها مورد استفاده قرار گرفته است.^{۱۱} اگر چه میدازولام به همراه فنی توئین نیز در مواردی باعث کنترل تشنج شده بود ولی فنی توئین به‌علت خطر ایجاد دیس ریتمی‌ها و سمیت قلبی عروقی در مسمومیت با TCA و آنتی سایکوتیک‌ها اندیکاسیون ندارد.^{۳،۵} در مطالعه‌ای که در هنگ‌کنگ بر روی بیماران با تشنج SE انجام شده یکی از عوامل مهم مرتبط با مرگ بیماران تاخیر در کنترل تشنج بوده است.^{۱۵} اهمیت این مسئله در مسمومیت‌ها و تشنج ناشی از آنها بسیار بیشتر است زیرا منجر به رخ دادن عوارض کبدی و کلیوی ناشی از تشنج و کاهش متابولیسم و دفع سم و یا دارو از بدن بیمار خواهد شد. در چنین مواردی دارویی مانند میدازولام که محدودیت‌های سایر داروها مثل فنی توئین (احتمال توکسیسیته قلبی) و فنوباریتال (طولانی بودن شروع اثر) را ندارد، و از طرفی عوارضی مانند کاهش فشار خون در تزریق وریدی آن در مقایسه با دارویی مثل تیوپنتال سدیم کمتر است

می‌تواند داروی مناسبی جهت ختم سریع تشنج به‌کار گرفته شود. ضمن اینکه میدازولام را از طرق مختلف وریدی، عضلانی، نازال و از طریق لوله تراشه نیز می‌توان استفاده نمود. در یک مطالعه روی حیوانات مسموم با سموم ارگانوفسفره، میدازولام به‌صورت استنشاقی از راه Nasal موثرتر از استفاده از طریق عضلانی بوده است.^{۱۶} اگر چه که مطالعه انسانی در خصوص اثر میدازولام در تشنجات SE ناشی از مسمومیت وجود ندارد. اما هماهنگی این مطالعه با یک تحقیق در خصوص بررسی تشنجات مقاوم ناشی از سایر علل در اطفال در سال ۱۳۷۸ به‌دست آمد که در آن مطالعه میدازولام در مقایسه با والپرویک اسید تشنجات مقاوم به درمان اطفال را بهتر و سریع‌تر کنترل کرده است «کنترل ۴/۵ دقیقه‌ای در ۸۴٪ موارد استفاده از میدازولام در مقابل کنترل ۱۶ دقیقه‌ای در ۶۳٪ موارد استفاده از والپروات».^{۱۳} در تحقیقی دیگر که توسط متخصصان نورولوژی انجام شده میدازولام به‌همراه پروپوفل و پنتوباریتال در خط چهارم درمان استفاده شده است.^{۱۱} از طرفی در یک مطالعه در سال ۱۹۹۷ بررسی اثر میدازولام به‌صورت انفوزیون مداوم بر روی ۲۰ مورد تشنج استاتوس ناشی از عللی غیر از مسمومیت ظرف دو سال رضایت بخش بوده است و در نهایت میدازولام به‌عنوان داروی انتخابی در درمان استاتوس مقاوم در کودکان معرفی شده است.^{۱۶} با توجه به موارد ذکر شده فوق به نظر می‌رسد که این دارو در کنترل تشنجات موفق عمل می‌کند و در تشنجات ناشی از مسمومیت هم طبق مطالعه انجام شده، میدازولام به‌تنهایی و در صورت نیاز ترکیب آن با سایر داروها موثر واقع شده است. بنابراین می‌تواند انتخاب زودتر و سریع‌تری در تشنجات ناشی از مسمومیت (به‌خصوص با توجه به عوارض و محدودیت سایر داروها) باشد. بنابر نتایج به‌دست آمده، از میان ۱۶ بیمار با تشنجات SE ناشی از مسمومیت، ۹ مورد عارضه کلیوی و مرگ نداشته‌اند. دو مورد مرگ در طی ۲-۱ روز بعد از مسمومیت رخ داده است که عوارض کلیوی در آن مشخص نشده است. یک مورد نارسایی حاد کلیه ناشی از عوارض تشنج وجود داشت که بعد از درمان مسمومیت و انجام همودیالیز از بخش داخلی کلیه با حال عمومی خوب مرخص شده است. چهار مورد مرگ به‌همراه مختل شدن عملکرد کلیوی نیز دیده شد. این چهار مورد اختلال کبدی هم داشته‌اند. اختلال کلیوی این چهار مورد موقتی بوده است و نارسایی حاد کلیه رخ نداده ولی در نهایت پیامد بیمار مرگ بوده است. از کل بیماران هفت نفر از آنها

دچار اختلال در آنزیم‌های کبدی و اختلال در PTT، PT بوده‌اند که چهار نفر آنها فوت شده‌اند. در میان بیماران فوت شده دو مورد مسمومیت با TCA، یک مورد با پارکوات، یک مورد الککل، یک مورد کاربامات و یک مورد ارگانوفسفره بوده است. عوارض کبدی و کلیوی به‌دنبال تشنج SE گزارش می‌شود.^{۱۷} آسیب کبدی می‌تواند ناشی از هیپوکسی سلول‌های کبدی باشد که از جمله عوارض تشنج پایدار است ولیکن در مطالعه ما به‌دلیل تداخل تأثیرات خود سم یا داروی مصرفی بر روی کبد نمی‌توان قضاوت درستی در مورد اینکه اختلال به‌وجود آمده ناشی از کدام عامل باشد به‌عمل آورد. آسیب کلیوی ایجاد شده به‌دلیل اثر سم یا دارو نبوده است زیرا آزمایشات بیماران در نمونه‌گیری از خون بیماران در بدو ورود نرمال بوده و ساعاتی پس از تشنج دچار اختلال در آزمایشات کلیوی شده‌اند در واقع آسیب کلیوی می‌تواند ناشی از رابدومیولیز و میوگلوبینوری متعاقب آن می‌باشد^۲ آزمایش ادرار و بالا بودن کراتین فسفوکیناز نیز موید آن می‌باشد. هیدراتاسیون مناسب و برقراری دیورز قلیایی با تجویز بی‌کربنات می‌تواند از این آسیب جلوگیری و یا از شدت آن کم کند.^۲ علت دیگر رخ دادن عارضه کلیوی افت فشار خون و کاهش خون‌رسانی به کلیه در حین تشنج می‌باشد.^۲ بنابر نتایج به‌دست آمده به‌نظر می‌رسد هم عارضه کلیوی و هم کبدی در تعدادی از این بیماران مشاهده شد که می‌توان با برقراری اکسیژناسیون و تهویه مناسب در هنگام رخ دادن تشنج و نیز برقراری هیدراتاسیون و دیورز قلیایی جهت بیماران و تلاش جهت هر چه سریع‌تر درمان کردن تشنج این عوارض را کاهش داد. از دیگر عوارض تشنج‌های استاتوس پنومونی اسپراسیون، هیپوکسی مغزی و سکل‌های ناشی از آن است^{۱۷} که بررسی آن از اهداف این مطالعه نبوده است. از بین ۶۳ بیمار دارای تشنج، شش مورد مرگ اتفاق افتاده بود. علت مرگ نه فقط به‌دلیل اثرات سم و دارو بر روی ارگان‌های مهمی از جمله سیستم قلبی عروقی، سیستم عصبی و غیره بلکه به‌دلیل عوارض ناشی از تشنجات SE در این بیماران می‌تواند باشد. با بروز تشنجات SE در بیماران و تأثیر آن بر روی کبد و کلیه، اختلال در روند سم‌زدایی ایجاد می‌شود و این سیکل در بدتر شدن وضعیت بیماران مسموم و احتمال بیشتر مرگ و میر در آنها دخالت دارد که اهمیت ختم سریع تشنج را نشان می‌دهد. در یک مطالعه بر روی ۱۰۷ نفر از بیماران با تشنج SE در هنگ‌گنگ در سال ۲۰۰۰ نشان داده شد که مرگ و میر

مسمومیت‌ها زیاد بود و عوارض کلیوی و کبدی به میزان قابل توجهی رخ داد. لذا درمان سریع تشنج و سم‌زدایی هر چه سریع‌تر ضروری است. پیشنهاد می‌شود با توجه به بالا بودن میزان شیوع مسموم تشنج‌زا از جمله مسموم دفع آفت و علف‌کش پیشنهاد می‌شود این مواد با ضوابط و تحت شرایط مشخص در اختیار مصرف‌کننده قرار گیرد. همچنین آموزش‌های لازم در جهت اقدام صحیح و به موقع در برخورد با مسمومیت با این مواد چه به صورت عملی و چه اتفاقی داده شود. با توجه به بالا بودن میزان دسترسی به داروهای مثل TCA آموزش لازم در جهت تجویز این‌گونه داروها تنها در صورت صلاحدید و آن‌هم به میزان لازم، انجام شود. همچنین به خانواده‌ها آموزش لازم جهت کنترل بر مصرف این‌گونه داروها توسط بیمار داده شود. توصیه می‌شود در درمان دارویی تشنج‌های پایدار ناشی از مسمومیت، میدازولام به‌عنوان یک داروی کم‌عارضه و موفق در کنترل تشنج، زودتر و سریع‌تر استفاده شود. مطالعات آینده‌نگر می‌تواند مقدار و نحوه تجویز داروهای ضد تشنج مقایسه و بررسی کند و پروتکل درمانی مشخصی با توجه به نوع مسمومیت ارائه گردد.

References

- گرینبرگ د.، اینوف م.، سیمون ر. در ترجمه: نورولوژی بالینی، سیدیان م.، خردی خ. تهران: موسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده، ۱۳۸۲.
- Gallagher EJ, Lewin NA. Neurologic principles. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2002. p. 282-303.
- Liebelt EL, Francis PD. Cyclic Antidepressants. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2002. p. 865-74.
- Brubacher JR. B-Adrenergic antagonists. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2002. p. 741-62.
- Lovecchio F, Lewin NA. Anti psychotics. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2002; p. 875-85.
- Boyer EW. Anti tuberculosis agents. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2002. p. 655-66.
- Hoffman RJ. Methylxanthines. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2002. p. 578-93.
- Olson KR, Kearney TE, Dyer JE, Benowitz NL, Blanc PD. Seizures associated with poisoning and drug overdose. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 392-5.
- Pellegrino TR. An emergency department approach to first-time seizures. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12: 925-39.
- Gannon E, Fernandes RM, Sakamoto AC. Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure* 2003; 12: 337-45.
- Claassen J, Hirsch LJ, Mayer SA. Treatment of status epilepticus: a survey of neurologists. *J Neurol Sci* 2003; 211: 37-41.
- Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Managing the symptomatic patient with a possible toxic exposure. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2002. p. 457-80.
- نجفیان م. بررسی مقایسه ای اثر میدازولام وانمای والپروات سدیم در کنترل تشنج استاتوس مقاوم. پایان نامه جهت درجه دکتری تخصصی بیماری‌های کودکان. دانشگاه علوم پزشکی اصفهان: ۱۳۷۸.
- پناهی و، شکری ح. بررسی و ارزیابی علل استاتوس ایپ لپتیکوس و راههای پیشگیری از آن. پایان نامه جهت اخذ درجه دکتری حرفه ای. دانشگاه علوم پزشکی اصفهان: ۱۳۷۲.
- Hui AC, Joynt GM, Li H, Wong KS. Status epilepticus in Hong Kong. Chinese: aetiology, outcome and predictors of death and morbidity. *Seizure* 2003; 12: 478-82.
- Gilat E, Goldman M, Lahat E, Levy A, Rabinovitz I, Cohen G, et al. Nasal midazolam as a novel anticonvulsive treatment against organophosphate-induced seizure activity in the guinea pig. *Arch Toxicol* 2003; 77: 167-72.
- Adams RD, Victor M, Ropper A. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2001.

Poison-induced seizures in 66 patients: Causes, treatments and outcomes

Abstract

Eizadi-Mood N.¹
Yaraghi A.^{1*}
Gheshlaghi F.¹
Mogiri R.²

1- Department of Anesthesiology
and Intensive Care Department,
Isfahan University of Medical
Sciences

2- General Physician

Background: Poisoning is one of the major causes of seizure in emergency medicine. Because of the varying availability of drugs in different areas and insufficient control of the sale of some dangerous industrial substances, the causes of seizure in poisoned patients may differ in our society. In this study, we examine the causes of seizures in poisoned patients in Iran, and their outcomes.

Methods: This retrospective and analytical-descriptive study investigated the sex, age, type of poison, presence and type of seizure, seizure treatment and outcome from the records of 2,220 hospitalized poison victims from 2001 to 2003 in poison emergency departments in Noor Hospital. Data was analyzed by one-way analysis of variance and chi square tests using SPSS.

Results: Of the 2,220 patient records examined, 66 patients developed seizure. Seizure was more common in men (33 patients), and most common in the 15-40 year age group (28 patients). The most common causes of seizure were tricyclic antidepressants (TCA) (39.7%), organophosphates (17.5%), carbamazepine (7.9%) and organochlorines (6.3%). However, status epilepticus was more common in organochlorine (25%), organophosphate, TCA (18.75%), and carbamazepine (12.5%) poisoning. There was a negative relationship between age and type of seizures. Seizure was not related to previous history of seizure. Midazolam alone (25%) was the most effective drug for controlling seizures. Death occurred in six patients with or without renal complication. The mortality rate among poisoned patients with seizure was 37.5%.

Conclusion: The incidence of seizure in our study reflects the availability of certain drugs and toxins that require more steadfast control. Midazolam, with its low side effects, may be the drug of choice for the treatment of status epilepticus in poisoning.

Keywords: Seizure, poisoning, status epilepticus.

* Corresponding author: Dept. of Anesthesiology, Al Zahra Hospital, Soffeh Ave., Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, IRAN
Tel: +98-913-1183996
email: yaraghi@med.mui.ac.ir