

急性三环类抗抑郁药物中毒的 临床救治特点

武汉大学人民医院急诊科 魏捷

- 精神疾患已成为威胁人类健康的第三大杀手，许多正在服用抗抑郁药物的患者过度服药企图自杀
- 急诊科医师往往不熟悉精神类药物的毒副作用，但病人一旦发生药物过量或中毒，就会来急诊科抢救
- 三环类抗抑郁药物例如阿米替林中毒病情最为凶险，产生心血管、神经、呼吸系统等多脏器损害，急性中毒的发生率与病死率在抗抑郁药物中居首位
- 急诊科医师应熟练掌握三环类抗抑郁药物过量或中毒的诊疗措施

临床资料

- **病例1** 患者，女，50岁，与人争吵后服用阿米替林100片（2.5g），意识障碍伴呼吸困难1小时，由湖北省天门市送至我院急诊科救治。既往抑郁症病史二年。入院时查体：血压80/45mmHg深昏迷，双侧瞳孔等大等圆，直径5mm，对光反射消失，压眶反射迟钝。口唇紫绀，鼾声呼吸，呼吸11次/min，节律不规则，心率120次/min，律不齐。急查头颅CT未见异常，心电图示室性心动过速，QRS波群增宽。诊断为重度阿米替林中毒。立即放置胃管洗胃，洗胃过程中突发自主呼吸停止，大小便失禁，心电图监护示室颤，血压为0，立即气管插管，呼吸机控制呼吸，双向电击除颤200J一次，无心电活动，静推肾上腺素1mg，重复一次，出现宽QRS波群的室性心律，血压测不到，给予多巴胺100mg加入5%葡萄糖250ml静滴，滴速60 μ g/Kg/min，在静滴过程中QRS波群进一步增宽达180ms，血压40/20mmHg。停用多巴胺，给予去甲肾上腺素2.5mg加入5%葡萄糖500ml静滴，滴速20 μ g/min，QRS波群逐渐恢复正常，QRS时间<120ms，血压85/50mmHg，转入中心监护室后，给予活性碳血液灌流二次，5%碳酸氢钠125ml静滴，每6小时一次，去甲肾上腺素静滴维持，机械通气，监测血气分析调整用药，维持水电解质平衡等治疗。治疗3天，患者仍深昏迷，压眶反射消失，神经系统各种深浅反射以及病理征均不能引出，无自主呼吸，持续窦性心动过速，心率160次/min,家属放弃治疗，患者死亡

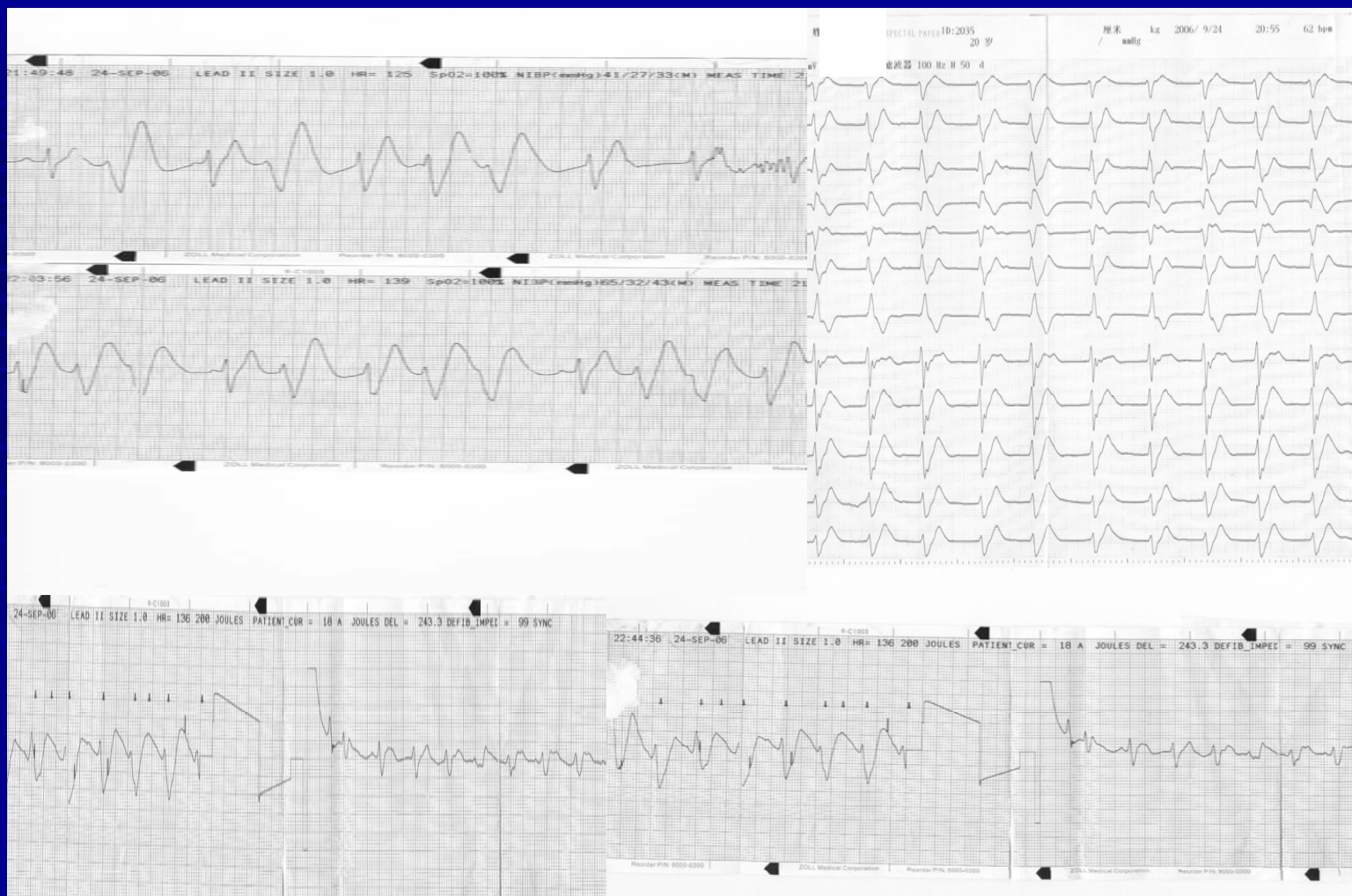
- **例2** 患者，男，20岁。2006年9月24日8pm因昏迷伴间断抽搐5小时急诊入院。入院经过：某同学发现患者在寝室抽搐，呼之不应，小便失禁，床边有两个空的阿米替林药瓶（25mg×100片装），立即就诊校医院，当时患者深昏迷，抽搐，血压测不到，叹气样呼吸，HR30次/分，节律不齐，随即呼吸心跳停止。立即气管插管，人工通气，胸外按压，肾上腺素1mg静推，3分钟后重复一次，转入我院急诊科。患者进入我院急诊科抢救室时，查体：**BP40/20mmHg**，深昏迷，癫痫持续状态，双侧瞳孔直径6mm，对光反射消失，无自主呼吸，**HR62次/分**，律不齐，心电图提示完全性右束支传导阻滞合并左前分支传导阻滞。抢救过程：立即机械通气，**A/C**模式；去甲肾上腺素注射液**2.5mg**加入**0.9%**生盐水**250ml**静滴，滴速**20μg/min**；取血送检动脉血气，**5%碳酸氢钠注射液125ml**静脉推注；安定注射液**50mg**加入**5%葡萄糖注射液150ml**快速静滴，滴速**2mg/min**，续加安定注射液**100mg**加入**0.9%**生理盐水**250ml**中静滴。患者仍间断发作抽搐，心电监护提示**HR64次/分**，律不齐，**P**波不规则出现，**PR**间期不规则，合并宽**QRS**波的短阵室速，血压**50/35mmHg**。给予德巴金**0.8**加入**5%葡萄糖500ml**静滴的同时，双向同步**200J**电击复律，出现一过性窦性心律，不能维持。重复一次，疗效同前。

- 在癫痫发作间歇期，放置胃管，抽吸胃内残留物，**50g**活性炭灌胃，清水反复洗胃至胃液清亮后，给予丙戊酸钠**0.4**灌胃。同时深静脉穿刺进行活性炭血液灌流。灌流完毕后转入急诊监护室。给予①首次**5%**碳酸氢钠**125ml**静滴，以后每**6**小时重复半量，监测血气分析调整用药，以使动脉血**pH**达**7.45**左右；②持续心电监护，去甲肾上腺素静滴维持，纠正低血压；③机械通气，持续低流量给氧，防止过度通气；④保留胃管，并在入院**12**小时内再次洗胃二次；⑤在入院**48**小时内再次活性炭血液灌流二次；⑥醒脑静、单唾液酸四己糖神经节苷脂静滴以保护脑细胞，促醒；⑦坚持肠内营养，补充钾、镁，维持水电解质平衡等对症治疗。患者于**2006**年**9**月**27**日**3pm**出现自主呼吸；**2006**年**9**月**28**日**6pm**出现压眶反射、角膜反射、眼球水平活动；**2006**年**9**月**30**日嗜睡状，对声音有反应，能点头，眨眼；**2006**年**10**月**2**日患者神志清楚，自诉一次性吞服阿米替林**200**片，能进软食，转入普通病房

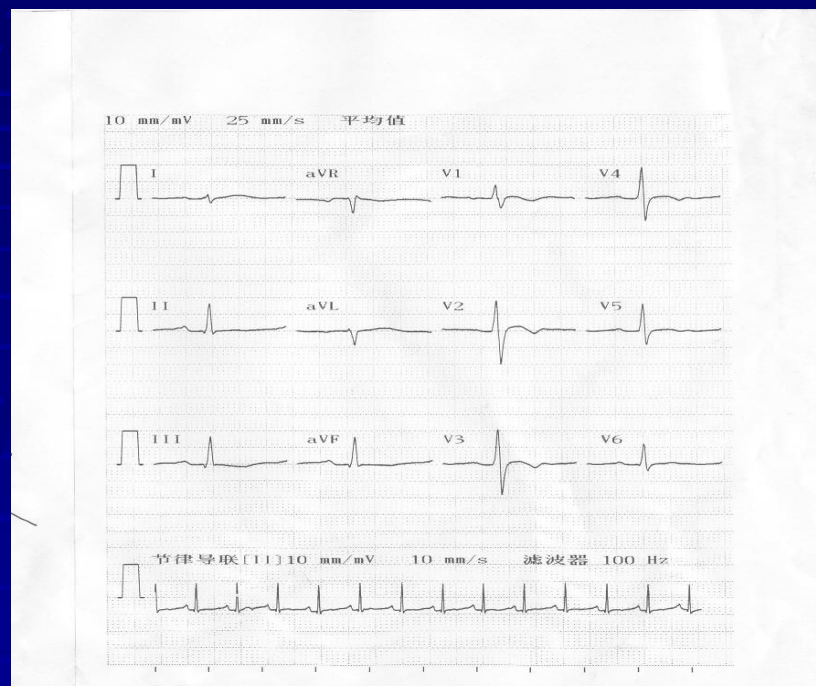
讨 论

- 重度阿米替林中毒表现为昏迷、呼吸抑制、癫痫发作、心律失常等
- 其毒理机制主要为
 - (1) 抑制去甲肾上腺素再摄取
 - (2) 直接阻滞 α -肾上腺素能受体
 - (3) 奎尼丁样膜抑制作用
 - (4) 抗胆碱能作用

- 阿米替林中毒的心血管系统典型症状是高排低阻性休克，**QRS**波群增宽
- 心电图提示**PR/QRS/QT**间期延长，**ST**段和**T**波改变，各种类型的传导阻滞
- 部分患者由于多种递质的传递阻滞，包括快钠通道阻滞，去甲肾上腺素再摄取受到抑制，形成心肌兴奋性不均一，导致多源折返，出现房颤、室速、室颤
- **QRS**时程延长与癫痫发作，室性心动过速的发生率有明显的相关性。有作者推荐以**QRS**时程**>0.16seconds**作为考虑重度阿米替林中毒的一个重要的临床指标，也有作者认为右侧导联出现显著的**R**波振幅**>3mm**，可以作为预测癫痫发作或恶性心律失常发生的指标



阿米替林中毒的典型心电图表现



恢复后的心电图

- 中枢神经系统症状有意识障碍、锥体系表现、肌阵挛、肌强直、癫痫发作、眼肌麻痹等，部分患者昏迷可持续数日至一周。这与阿米替林半衰期长，同时其抗胆碱能作用影响胃排空，抑制呼吸引起酸中毒影响阿米替林与血浆蛋白结合均有关系
- 阿米替林的抗胆碱症状主要表现为口干、视物模糊、瞳孔扩大，尿潴留，胃肠蠕动减弱、发热等

■ 阿米替林中毒目前尚无特效解毒剂，综合治疗为主

- 促进未吸收的毒物排泄
- 碱化血液
- 纠正心律失常、低血压、休克
- 控制癫痫发作
- 血液净化治疗

■ 一般治疗措施包括:

- 彻底洗胃和活性炭灌胃 在口服药物一小时内洗胃效果最好，但是由于阿米替林延迟胃排空，即使患者口服药物至入院已超过4小时，我们仍然建议洗胃
- 持续心电血压监测，动态监测动脉血气、肝肾功能和电解质，重度中毒患者在服药6小时至5天内均可能出现各种类型的心律失常，顽固性低血压，休克，所以心电监护应在患者心电图完全恢复正常后**12-24**小时内撤除

- 保持呼吸道通畅，对呼吸抑制的患者应及早建立人工通气
- 维持水电解质平衡，保证充足尿量。由于本药物与蛋白质高度结合，而且水溶性差，所以不主张强力利尿和血液透析、腹膜透析。毒理学家推荐在治疗三环类抗抑郁药物过量时，即使血清钾、镁正常也应该补充（II a类），尤其是在反复使用碳酸氢钠

注

注射液碱化血液时

- 高热者行物理降温，禁用氯丙嗪、异丙嗪等单胺氧化酶抑制剂，否则加重阿米替林的毒性

■ 碱化血液

- 碱化血液在治疗重度阿米替林中毒中得到了所有来自临床和实验室研究结果的一致支持(Ia类)
- 5%碳酸氢钠注射液提供了高张力液体和碱化血液的作用，能减轻阿米替林的神经和心脏毒性，对癫痫发作，防治各种类型心律失常，缩短QRS时程均有效
- 但这一治疗措施因为有悖于平时抢救危重休克患者“宁酸勿碱”的思想，从我们掌握的信息和检索的资料来看，碱化血液治疗并没有被广大基层医疗工作人员充分认识

- 治疗上首剂**5%碳酸氢钠125ml**静滴，以后每**2-4**小时重复半量或根据血气分析调整用药，指南标准要求维持动脉血**PH**达**7.45—7.55**
- 对于急性中毒患者，如果**QRS**时限**>100ms**或者存在低血压，即使还没有测定血**PH**，也可以首先推注碳酸氢钠。(相关机制尚不明确)
- **McCabe**等人认为单纯使用高张生理盐水就能有效治疗受损的传导能力,增强细胞外钠液度可能是使用**5%碳酸氢钠**治疗阿米替林中毒有良好效果的主要原因。同时，研究结果也表明在碱化血液的同时如果过度通气，则导致混合性碱中毒，增加死亡率

■ 纠正心律失常、低血压、休克

- 重度阿米替林中毒患者出现血流动力学不稳定的严重心动过缓应行紧急临时起搏
- 对伴有血流动力学不稳定的室速应立即同步电复律

■ 室性心动过速稳定后需要使用抗心律失常药物

- **IA类**（奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺）和**IC类**（氟卡尼、普罗帕酮），因为阻滞快钠通道显著减慢动作电位**O**相上升速率，延长动作电位时程而不适用于重度阿米替林中毒患者
- **β-肾上腺素能受体阻滞剂**因为进一步降低心脏收缩功能和血压而不被推荐用于重度阿米替林中毒患者的抢救
- **III类药物**（溴苄胺、胺碘酮）延长**QT**间期和动作电位时程，不宜用于重度阿米替林中毒患者
- **IB类药物**（利多卡因、苯妥英）因为增加**O**期除极速率，缩短动作电位时程而被推荐用于阿米替林中毒患者
- 室性心律失常首选利多卡因，首剂**1-2mg/kg**静脉推注，**5-10min**后重复给药，并继以**1-4mg/min**持续静滴

- 阿米替林中毒可引起顽固性低血压，其原因主要与心脏收缩功能下降，外周血管扩张有关
- 应在积极补充血容量，纠正缺氧和酸中毒的基础上首选去甲肾上腺素，去氧肾上腺素（新福林）等 α -肾上腺素能受体激动剂
- 对具有 β 受体激动作用的异丙肾上腺素，肾上腺素，多巴胺等药物不宜选用

原因:

- 重度阿米替林中毒导致高排低阻性休克，心输出量正常甚至高于正常但外周血管扩张，所以宜使用 α -肾上腺素能受体激动剂
- 多巴胺收缩外周血管的作用部分依赖于储备的内源性去甲肾上腺素释放，三环类抗抑郁药物过量抑制去甲肾上腺素再摄取而使得内源性去甲肾上腺素储备耗竭。所以重度阿米替林中毒时选择去甲肾上腺素治疗低血压优于多巴胺
- 阿米替林中毒易引发心脏传导阻滞，导致心房和心室内心肌兴奋性不均一，形成多源折返，出现房颤、室颤。异丙肾肾上腺素的使用会增加心室异位兴奋性，出现致命性室性心律失常

■ 控制癫痫发作

- 阿米替林中毒导致的最严重中枢神经系统损害是意识丧失和癫痫发作。这与抑制中枢突触去甲肾上腺素再摄取导致神经递质耗竭，中枢抗胆碱作用和拮抗组胺H1受体有关。控制癫痫发作首选苯二氮卓类。终止发作的方法[6]:
- 安定加安定疗法：**10-20mg**安定静注，注射速度**2<mg/min**，**10-20min**可重复一次，有效则安定**80-100mg**加入生理盐水**500ml**中静滴维持，无效则换用其他药物

- 静脉滴注德巴金（丙戊酸）：

静脉推注德巴金**0.4-0.8**，然后**0.8**静滴维持

- 抗癫痫药物最主要的副作用是抑制呼吸，所以当中毒患者出现意识障碍和呼吸抑制进行性加重时，及早建立人工通气是明智之举。由于苯妥英可以控制癫痫大发作，并属于抗心律失常**IB**类药物，从理论上讲适宜治疗阿米替林中毒，但是循征医学证据提示苯妥英并不能改善重度阿米替林中毒患者的预后，动物实验的结果与此一致。根据**2005**年美国**AHA**发布的心肺复苏和心血管急救指南，苯妥英钠用于三环类抗抑郁药物中毒的有效性和安全性受到质疑，不再推荐使用

■ 血液灌流

- 由于活性炭血液灌流有助于清除血液内的毒物，尤其适用于吸附已与蛋白质或脂类结合的药物，所以应在服药后**6**小时血药浓度达到高峰时进行活性炭血液灌流可有效降低血液中阿米替林的浓度，从而减少重要脏器对毒物的吸收，减轻多脏器功能损害
- 阿米替林在体内广泛分布，组织浓度为血浆浓度的**10-100**倍，再次血液灌流能有效清除由组织顺着血药浓度差再次进入血液的药物
- 同时肠道内的残留物由于肠-肝循环和肠-肠循环反复吸收入血，加之其代谢产物去甲替林仍有活性，所以入院第**2、3**天进行二次、三次血液灌流是有效的

■ 其他治疗

- 现行的国际中毒治疗指南建议在短时间（1小时）吞服过量药物或毒品的患者，必须给予**50g**（儿童**1g/Kg**）的活性炭，对可能延迟胃肠道吸收的药物如三环类抗抑郁药物在吞服数小时内给予活性炭仍有助于降低毒物的吸收
- 即使昏迷患者也可以在气管插管后放置胃管注入活性炭。多次多剂量给予活性炭对肠肝循环和肠肠循环较显著的药物中毒有效。用法是活性炭每次**50g**（儿童**1g/Kg**），每4小时一次，在首次给予活性炭的同时给予单剂量的山梨醇以减少肠梗阻的危险
- 全肠灌洗是一种相对较新的胃肠道毒物清除方法，经口快速注入大量的聚乙二醇溶液（成人**2L/h**，学前儿童**500ml/h**）直至直肠流出物清亮为止。全肠灌洗尤其适用于不被活性炭吸附的毒物（锂、铁），肠内长时间滞留的药物如药物缓释片和吞服大量毒品的毒品携带者。聚乙二醇不被吸收也不引起水电解质紊乱。其禁忌症是肠梗阻、肠麻痹和消化道出血

小结

- ★ 重度阿米替林中毒患者依靠积极正规有魄力的长达数小时的心肺复苏，仍有希望痊愈，复苏后并发症、后遗症少
- ★ 在完成心肺复苏后第一时间内进行深静脉置管活性碳血液灌流，并放置胃管反复洗胃，多次多剂量活性碳灌胃，对促进毒物排泄，减轻药物对心血管和神经系统的损害，是十分有益的
- ★ 碱化血液和去甲肾上腺素的使用是抢救重度阿米替林中毒患者特殊且有效的治疗方法
- ★ 对伴有血流动力学不稳定的室速应立即同步电复律。对伴有血流动力学不稳定的严重心动过缓应行紧急临时起搏

- ★ IA、IC、II、III、IV类抗心律失常药物均不宜用于阿米替林中毒导致的室性心律失常，包括普罗帕酮、胺碘酮、索他洛尔等
- ★ 强力利尿、腹膜透析、血液透析均不适用于治疗阿米替林中毒
- ★ 一旦出现意识障碍和呼吸抑制进行性加重，尽快使用人工通气
- ★ 癫痫发作首选苯二卓氮类
- ★ 对于所有重症药物中毒患者都使用统一的高级生命支持治疗，可能不会产生最好的效果，通过咨询毒理学家或者地区中毒控制中心才能更好地医治重症中毒患者

谢谢

