

ZASTRUPITVE Z ANTIDEPRESIVI

Martin Možina

UVOD

Po podatkih zdravstvenih statistik v razvitih državah so antidepresivi med najpogostnejšimi vzroki hospitalizacije in najpogostnejši vzrok smrti med zastrupitvami z zdravili.

Na tržišču so se pojavili konec petdesetih let; danes jih je v uporabi že več desetih. V različnih fazah predkliničnega in kliničnega preizkušanja pa jih je še več kot sto.

Sprva so uporabljali le triciklične antidepresive (npr. imipramin, amitriptilin in druge), pozneje pa tudi takoimenovane 'novejše', monociklične, biciklične in tetraciklične antidepresive oziroma antidepresive 'druge generacije' (npr. amoksapin, trazodon, maprotilin, fluoksetin in druge). Za zdravljenje depresij pa so se uveljavila tudi zdravila iz skupine zaviralcev monoaminooksidaze (MAO). Nekatere posebne oblike depresij zdravimo tudi z drugimi zdravili, kot so na primer litijeve soli, karbamazepin ali benzodiazepinski antidepresivi (alprazolam).

Zdravila za zdravljenje depresij so razvrščali v skupine po zelo raznolikih kriterijih - glede na kemično strukturo, afiniteto za različne receptorje, način delovanja ter klinične pozitivne in neželene učinke. Zaradi praktičnih farmakoterapevtskih in klinično-toksikoloških razlogov jih tukaj razvrščamo tudi v naslednje štiri glavne skupine. To so:

- a - triciklični in sorodni antidepresivi,
- b - specifični zaviralci privzema serotonina in sorodna zdravila,
- c - zaviralci monoaminooksidaze,
- d - drugi antidepresivi (litijeve soli, karbamazepin, alprazolam, flupentiksol in nekateri drugi).

Učinkovitost posameznih skupin je različna pri posameznih oblikah depresij. Značilna je tudi raznolika individualna odzivnost in (in) toleranca za zdravila iz različnih skupin in znotraj iste skupine antidepresivov.

Zanimiv je podatek, da so v 80 odstotkih vzrok poskusa samomora ista zdravila, ki jih je bolnik dobil za zdravljenje depresije oziroma samomorilnih nagnjenj.

Zastrupitve so pogosto kombinirane, zlasti z alkoholom, sedativi in antipsihotiki, neredko pa tudi z drugimi samomorilnimi sredstvi.

V prispevku so obravnavane značilnosti, diagnostika in zdravljenje prvih treh skupin antidepresivov.

TRICIKLIČNI IN SORODNI ANTIDEPRESIVI

V to najstarejšo in največjo skupino uvrščamo amitriptilin, imipramin, desipramin, doksepin, nortriptilin, maprotilin, protriptilin, klomipramin, trimipramin, mianserin, amoksapin in druge.

ZNAČILNOSTI

Mehanizem delovanja

Triciklični antidepresivi zavirajo privzem kateholaminov (predvsem noradrenalina, serotonina in deloma histamina) v presinaptične končiče v osrednjem živčevju; poleg tega imajo tudi antiholinergične učinke, zavirajo adrenergične receptorje alfa-1 na periferiji in imajo depresorni, kinidinu podobni učinek na srčne celice.

Farmakokinetika

Triciklični antidepresivi se dobro absorbirajo iz prebavil, če jih damo v terapevtskih odmerkih, pri predoziranju pa se zaradi antiholinergičnega učinka upočasnita praznjenje želodca in črevesna peristaltika, zato se tudi absorpcija upočasnjuje. Če lavažo želodca opravimo več ur po zaužitju, bomo iz prebavil odstranili še dovolj neabsorbiranega zdravila. Dobro se vežejo na plazemske beljakovine. Absorbirana učinkovina se hitro porazdeli po vseh tkivih. Porazdelitveni prostor je velik; večina učinkovine se nahaja v izvenžilnem prostoru, zato hemodializa, hemoperfuzija ali plazmafereza niso učinkovite metode za pospešeno izločanje antidepresivov iz telesa. Metabolizirajo se v jetrih in le manjši del se izloča nespremenjen iz telesa skozi ledvice. Mnogi metaboliti so aktivni.

Razpolovne plazemske dobe so razmeroma dolge in znašajo od 8 ur (amoksapin) do 78 ur (protriptilin); razpolovne dobe metabolitov pa so lahko tudi daljše.

Antidepresive uporabljamo za zdravljenje endogene depresije. Poleg antidepresivnega učinka pa imajo tudi številne neželene, škodljive učinke, predvsem antiholinergičnega, hipotenzivnega, kardiotoksičnega in nevrotoksičnega.

DIAGNOZA

Diagnostika akutnih zastrupitev poteka po uveljavljenem vrstnem redu kot pri večini zastrupitev s pomočjo temeljite anamneze, natančne klinične slike in po potrebi tudi dodatnih laboratorijskih preiskav.

Anamneza

V lažjih primerih bo anamnestične podatke posredoval bolnik sam; v hujših primerih z moteno zavestjo pa bomo potrebne podatke dobili od svojcev, znancev ali drugih prič. Največkrat gre za znane psihiatrične bolnike (suicidalne zastrupitve), neredko pa tudi za otroke v njihovi bližnji okolici (akcidentalne zastrupitve). V nejasnih primerih moramo biti vztrajni pri iskanju ostankov zdravila ali njihove embalaže na mestu, kjer so našli bolnika, oziroma v koših za smeti, pa tudi drugod. Koristne podatke da lahko tudi lokalna lekarna oziroma izbrani zdravnik, ki je zdravila predpisal na predlog psihiatra. Najmanj polovica bolnikov je v zadnjem mesecu obiskala svojega zdravnika zaradi poslabšanja psihiatrične bolezni.

Klinična slika

Antidepresivi povzročajo predvsem motnje zavesti, antiholinergični sindrom, kardiotoksičnost, hipotenzijo in konvulzije. Začetni znaki zastrupitve se pojavijo že po 30 minutah, zaradi upočasnjene absorpcije pa tudi pozneje. Klinična slika se lahko dramatično poslabša brez kakršnih koli poprejšnjih znakov; nezavest, motnje srčnega ritma ali konvulzije se lahko pojavijo nenadoma, zlasti po lavaži želodca.

Motnje zavesti: triciklični antidepresivi povzročajo vse stopnje mote ne zavesti - od zaspanosti do globoke kome s popolno arefleksijo, depresijo dihalnega centra in navidezno sliko možganske smrti. Nobena od sprememb zavesti ni značilna samo za zastrupitev s tricikličnimi antidepresivi; tudi morebitna odzivnost na intravensko injekcijo fizostigmin salicilata je nespecifična in se je poslužujemo le izjemoma.

Respiratorna insuficienca: ne samo depresija dihalnega centra, tudi drugi zapleti lahko pomembno vplivajo na respiratorno insuficienco pri hudi zastrupitvi (aspiracija želodčne vsebine, pljučnica, ARDS).

Antiholinergični sindrom se lahko pojavi v obliki sedacije, zmedenosti, delirija, kome, širokih zenic, suhe in vroče kože, rdečice obraza, zmanjšanega potenja in slinjenja, tahikardije, ileusa in retence urina. Sem spadajo tudi mioklonični vzgibki, ki jih ne smemo zamenjati s konvulzijami. Vsi znaki niso vedno prisotni.

Kardiotoksičnost: triciklični antidepresanti imajo kinidinu podoben depresorni učinek na srčno mišico. Veliki odmerki povzročajo prezgodnje srčne utripe, podaljšanje dobe PQ, QRS in QT ter vse stopnje atrioventrikularnih prevodnih motenj. Širok QRS kompleks ob sinusni tahikardiji lahko zamenjamo z ventrikularno tahikardijo. Ta je razmeroma redka in se pojavi pri zelo podaljšani dobi QTc (> 480 msec) v obliki tahikardije tipa torsade de pontes. Podajšan QRS (>120 msec) je dober predznak nevarne kardiotoksičnosti in tudi konvulzij. Za zastrupitve s tricikličnimi antidepresivi je dokaj značilna tudi desna srčna os. Terminalni QRS vektor (40 msec) znaša več kot 130 stopinj.

Pri zelo hudih zastrupitvah lahko pride do ventrikularne fibrilacije, ki se slabo odziva na konvencionalno elektrokonverzijo. Tudi bradikardija je znak hude zastrupitve z zelo slabo prognozo.

Veliki odmerki zmanjšujejo kontraktilnost srčne mišice in lahko povzročijo znake srčnega popuščanja s hipotenzijo in pljučnim edemom (kardiogeni šok).

Hipotenzija je predvsem posledica zaviranja adrenergičnih receptorjev alfa-1 na periferiji, deloma pa tudi kardiodepresornega učinka tricikličnih antidepresivov.

Konvulzije: triciklični antidepresivi so epileptogeni. Konvulzije so lahko dolgotrajne (epileptični status) in refraktarne na običajno zdravljenje. Skupaj z antiholinergičnimi učinki lahko vplivajo na nevarno zvečanje telesne temperature, katere posledica so šok, rabdomioliza, sekundarna možganska okvara, ledvična odpoved, multiorganska odpoved in tudi smrt.

Laboratorijske preiskave

Klinična slika in elektrokardiografske spremembe so ob dobrih anamnestičnih podatkih razmeroma zanesljiv dokaz zastrupitve. Poleg stalnega spremljanja elektrokardiograma moramo večkrat posneti vse odvode in izmeriti zgoraj navedene parametre (glej Kardiotoksičnost). Danes uporabljamo več metod za hitro kvalitativno in kvantitativno določanje nekaterih antidepresivov (amitriptilina) v serumu. Klinična slika

ni sorazmerna serumskim koncentracijam. Serumske koncentracije nad 1 mg/l napovedujejo hujši potek zastrupitve in življenjsko ogroženost bolnika; nizke koncentracije pa ogroženosti ne izključujejo.

Upoštevati moramo tudi možnost kombiniranih zastrupitev. V vsakem primeru pa ob sprejemu odvezamemo, pravilno označimo in shranimo vzorce želodčnega izpirka, krvi in urina za morebitno poznejšo poglobljeno toksikološko analizo, še zlasti, če ima zastrupitev sodno-medicinski značaj.

Poleg elektrokardiograma in toksikološke analize bomo dobili koristne podatke tudi z ultrazvočno preiskavo srca in meritvami pljučnih pritiskov, kadar so pri hudi zastrupitvi prisotni tudi znaki srčnega popuščanja.

Elektroencefalograma ne delamo rutinsko; uporabili pa ga bomo zlasti pri globoki komi in sumu na možgansko smrt.

Potrebne so redne kontrole rutinskih laboratorijskih preiskav krvi (hemograma, elektrolitov, kreatinina, transaminaz, CPK in LDH), urina (kislost, mioglobin) in plinske analize arterijske krvi.

ZDRAVLJENJE

Osnovno zdravljenje zastrupitev s tricikličnimi antidepresivi se bistveno ne razlikuje od zdravljenja zastrupitev z drugimi psihotropnimi zdravili; uporabljamo pa tudi nekatere nekoliko bolj specifične metode.

Vzpostavitev in vzdrževanje osnovnih življenjskih funkcij sta prvi in najpomembnejši nalogi. Sem spada sprostitve dihalnih poti, po potrebi tudi intubacija in umetna ventilacija ob dodajanju kisika. Hiperventilacija lahko zmanjša tveganje nastanka aritmij zaradi kardiotoksičnosti antidepresivov. Če srčna akcija ni prisotna, začnemo s srčno masažo. Elektrokonverzija pri ventrikularni fibrilaciji ne bo vedno takoj učinkovita, če ne bomo zagotovili dobre oksigenacije, korigirali pH (največkrat metabolično acidozo) in elektrolitično neravnovesje. Vzpostavimo zadosten intravenski kanal, po možnosti centralen, z možnostjo merjenja centralnega venskega pritiska.

Eliminacija strupa

Če je minilo od zaužitja le malo časa (npr. manj kot eno uro) in bolnik še ni prizadet, nima motenj zavesti, aritmij ali konvulzij, poskušamo **izzvati bruhanje**. V ambulanti ali bolnišnici napravimo **lavažo želodca** tudi, če je od zaužitja minilo več ur, saj je znano, da antidepresivi upočasnijo praznjenje želodca in s tem tudi absorpcijo učinkovine. Izpirek shranimo za morebitno kasnejšo toksikološko analizo.

Absorpcijo bomo bistveno zmanjšali z aplikacijo **aktivnega oglja** v odmerku 1 g/kg telesne mase oziroma najmanj 50 g. Oglje damo po sondi ob koncu izpiranja želodca skupaj s **saliničnim odvajalom** (npr. natrijev sulfat v odmerku 0,5 g/kg telesne mase). Zaradi enterohepatičnega obtoka večine antidepresivov dajemo oglje tudi pozneje: po 10 g vsake 4 ure. Oglja ne smemo dati, če je pri bolniku zaradi antiholinergičnega učinka že prisoten polno razvit paralitični ileus.

Hemodializa, forsirana diureza, hemoperfuzija in plazmafereza zaradi zgoraj opisanih farmakokinetičnih parametrov niso učinkovite metode za pospešeno izplavljanje antidepresivov in jih danes v praksi ne uporabljamo več.

Bolnika moramo sprejeti v **intenzivno enoto** za najmanj 6 ur tudi, če ob sprejemu ne kaže nobenih znakov zastrupitve. Nezavest, poslabšanje dihanja, motnje srčnega ritma in konvulzije se lahko pojavijo nenadoma, brez predhodnih težav. V intenzivni enoti moramo stalno spremljati zavest, telesno temperaturo, krvni tlak, pulz, elektrokardiogram, diurezo in zgoraj navedene laboratorijske preiskave.

Pri **hipotenziji** bolnika najprej namestimo v Trendelenburgov položaj. Korigiramo acidozo in hipoksijo. Če to ne pomaga, damo pri nizkem centralnem venskem tlaku elektrolitne infuzije (npr. 0,9% natrijev klorid 10 do 15 ml/kg telesne mase) ali plazemske nadomestke, v hujših primerih tudi dopamin oziroma dobutamin. Če so prisotni tudi znaki kardiogenega šoka, vstavimo Swan-Ganzov kateter in dajemo inotropna zdravila glede na vrednosti tlakov v pljučni arteriji.

Kardiotoksičnost: najprej korigiramo acidozo (0,5 do 2 mmol NaHCO₃/kg v intravenski infuziji), hipoksijo in hipotenzijo. Pri sinusni tahikardiji in širokem QRS kompleksu ne dajemo nobenih zdravil, razen če ni sočasno prisotna tudi hipotenzija. Tahiaritmije s hipotenzijo zdravimo najprej z dodajanjem bikarbonata; pH krvi naj bo od 7,5 do 7,6. Če to ni učinkovito, damo lidokain v odmerku 1 mg/kg v bolusu intravensko in po potrebi nadaljujemo z infuzijo 1 do 5 mg na minuto. Nekateri ne priporočajo fenitoina (3,5 do 5 mg/kg) zaradi domnevnega tveganja dodatne hipotenzije in kardiotoksičnosti. Defibrilacija pri fibrilaciji prekatov bo lahko refraktarna, dokler ne bomo korigirali hipoksije, acidoze in hipokalemije. Pri bradiaritmijah, ki so vedno znak hude zastrupitve, najprej korigiramo hipotenzijo in po potrebi uvedemo elektrodo za začasno elektrostimulacijo srca.

Če ima bolnik **konvulzije**, najprej korigiramo acidozo, hipoksijo in elektrolitno neravnovesje ter hipoglikemijo. Če se napad ponovi, damo diazepam v odmerku 2 do 20 mg (pri odraslih) oziroma 0,2 do 0,5 mg/kg pri otrocih. V poštev pride tudi klometiazol v odmerku 40 do 100 ml 0,8% infuzije na 6 do 8 ur. Fenitoin je manj učinkovit in se mu zaradi potencialne kardiotsičnosti izogibamo. V hujših primerih, če konvencionalno zdravljenje ni učinkovito, moramo uporabiti dodatno še mišične relaksante. Bolnika intubiramo in umetno ventiliramo. Nadaljevati pa moramo zdravljenje s centralno delujočimi antikonvulzivi.

Fizostigmin salicilat, ki ga damo počasi intravensko v odmerku od 1 do 4 mg (najmanj 2 minuti), lahko izboljša stanje zavesti, vendar ima le kratkotrajen učinek in ima tudi sam kardiotsično (motnje prevajanja, asistolija), hipotenzivno in epileptogeno delovanje, zato ga uporabljamo le v skrajnih primerih hudih delirantnih in konvulzivnih stanj, ki ne reagirajo na običajno zdravljenje.

Antiholinergični sindrom je redko izražen v taki meri, da je potrebna aplikacija fizostigmina. Ta je sicer učinkovit, vendar pa ga uporabimo le izjemoma (glej 2.2.6).

Pri zastrupitvah s tricikličnimi antidepresivi se **izogibamo uporabi** nekaterih zdravil, ki lahko klinično sliko še poslabšajo. Uporaba sirupa ipekakuane kot emetika je kontraindicirana, ker lahko sproži konvulzije.

Izogibamo se sočasni uporabi nekaterih antiaritmikov, zlasti iz skupine Ia (kinidin, prokainamid, dizopiramid) in Ic klasifikacije po Vaughn Williamsu (flekainid, enkainid, propafenon). Uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta (npr. propranolola, metoprolola) ali nekaterih antagonistov kalcija (verapamila, diltiazema) lahko samo še dodatno zmanjša krvni tlak in povzroči motnje atrioventrikularnega prevajanja.

Uporaba flumazenila, ki je zelo učinkovit antidot pri zastrupitvah z benzodiazepini, pa pri zastrupitvah z antidepresivi lahko sproži slabost, bruhanje in konvulzije, zato je njegova uporaba načeloma kontraindicirana. Izjemoma ga zelo previdno in v majhnih odmerkih uporabimo pri kombiniranih zastrupitvah (benzodiazepini in antidepresivi), kjer je skupna doza antidepresivov razmeroma majhna in ni prisotnih znakov njihove toksičnosti (antiholinergični sindrom, kardiotsičnost, konvulzije).

Prav tako se izogibamo uporabi fenitoina in fizostigmina (glej zgoraj).

SPECIFIČNI ZAVIRALCI PRIVZEMA SEROTONINA (SSRI)

Varnost zdravljenja depresij z novejšimi generacijami cikličnih antidepresivov se je bistveno zvečala. To zlasti velja za (relativno) specifične zaviralce privzema serotonina, kot so npr. **fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, trazodon in paroksetin**. Ti ne povzročajo antiholinergičnega sindroma, niso toliko kardiotoksični kot triciklični antidepresivi in redkeje povzročajo hipotenzijo ali konvulzije. Njihovo terapevtično območje (širina) je širše. Specifičnost delovanja je pri zelo velikih odmerkih sicer manjša.

Diagnostični postopek je podoben kot pri zastrupitvah z antidepresivi sicer, le da ni razmeroma specifičnih elektrokardiografskih sprememb, pa tudi rutinskih laboratorijskih preiskav za določanje serumskih koncentracij še ne uporabljamo.

Za značilno **klinično sliko** zastrupitve so značilne vse stopnje motene zavesti do kome, ataksija, depresija dihanja, izjemoma konvulzije; hipotenzija in serotoniniski sindrom, ki ga sestavljajo vsaj trije od navedenih simptomov oziroma znakov: zmedenost, hipomanija, nemir, mioklonus, tremor, potenje, hiperpireksija in drgetanje.

Zdravljenje je simptomatično. Specifičnega antidota ne poznamo. Po vzpostavitvi in vzdrževanju vitalnih funkcij ukrepamo kot pri vseh bolnikih z moteno zavestjo; hipotenzijo in konvulzije zdravimo podobno kot pri zastrupitvah s tricikličnimi antidepresivi (glej zgoraj). Pri zaužitju večjih količin izzovemo bruhanje oziroma izperemo želodec, apliciramo aktivno oglje in salinično odvajalo in bolnika skrbno nadzorujemo. Motnje ritma se pojavijo zelo redko in so lahko posledica drugih vzrokov (hipoksija, hipokalemija). Učinkovitost nekaterih zdravil z izrazitim antiserotoninskim učinkom (metisergidom ali ciproheptadinom) še ni preverjena, zato jih rutinsko ne uporabljamo. Hemodializa, hemoperfuzija in plazmafereza niso učinkovite metode za pospešeno eliminacijo SSRI iz telesa.

ZAVIRALCI MONOAMINOOKSIDAZE (MAOI, RIMA)

Zaviralci monoaminooksidaze se razmeroma redko uporabljajo za zdravljenje depresije predvsem zaradi tveganja nevarnih interakcij z drugimi zdravili in triptofanom v hrani. Prva generacija je imela neugodne farmakokinetične in farmakodinamske lastnosti. Moklobemid uporabljamo kot antidepresiv, selegilin pa pri zdravljenju parkinsonizma.

Klinična slika je posledica zvečane aktivnosti kateholaminov v osrednjem živčevju. Običajno je nekoliko odložena (od 6 do 24 ur) in se kaže kot serotoninški sindrom: strah, nemir, rdečica, tremor, potenje, tahipneja, hipertenzija, palpitacije in tahikardija. Sočasno jemanje zaviralcev MAO in amfetamina, LSD, efedrina, fenipropanolamina, dopamina, metildope, gvanetidina in tiramina lahko sproži hipertenzivno krizo. Pri hudih zastrupitvah pa najdemo še motnje zavesti, glavobol, prekordialne bolečine, hiperrefleksijo, hiperpireksijo, konvulzije, komo, hipertenzijo ali hipotenzijo, bradikardijo, depresijo dihanja, pljučni edem in asistolijo. Hud glavobol je lahko znak možganske krvavitve.

Diagnoza temelji na anamnestičnih podatkih in klinični sliki. Ta ni sorazmerna plazemskim koncentracijam, ki jih rutinsko ne določamo.

Zdravljenje. Tudi asimptomatične bolnike moramo sprejeti v intenzivno enoto vsaj za 6 ur, simptomatične pa za najmanj 24 ur. Vzdržujemo vitalne funkcije; pospešimo izločanje z izzivanjem bruhanja ali lavažo želodca in adsorpcijo na aktivno oglje. Specifičnega antidota ne poznamo. Zdravljenje je simptomatično (hipertenzija; hipotenzija; konvulzije, respiratorna insuficienca, hipertermija). Hudo zvečan krvni tlak zmanjšujemo z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa (fentolamin) ali alfa in beta (labetalol). Hemodializa, hemoperfuzija in plazmafereza niso učinkovite metode za pospešeno izločanje zaviralcev MAO iz telesa.

ZAKLJUČEK

Antidepresivi so zdravila, ki se razmeroma pogosto predpisujejo in so v razvitih državah najpogostnejši vzrok hospitalizacije zaradi zastrupitve z zdravili in tudi smrtnosti zaradi zdravil. To velja predvsem za triciklične antidepresive. Zaradi možnosti nenadnega poslabšanja klinične slike bolnika sprejmemo v intenzivno enoto za najmanj 6 ur, tudi če ob sprejemu ne kaže znakov zastrupitve. Pomembna je čimprejšnja eliminacija strupa iz telesa, skrben nadzor in simptomatično zdravljenje številnih možnih zapletov. Specifičnih antidotov ne poznamo; nekatera zdravila pa so bolj učinkovita (npr. natrijev bikarbonat in fizostigmin pri zastrupitvah s tricikličnimi antidepresivi). Hemodializa, hemoperfuzija ali plazmafereza niso učinkovite metode za pospešeno eliminacijo iz telesa. Upoštevati moramo vsa priporočila za preprečevanje namernih (suicidalnih) in akcidentalnih zastrupitev, zlasti pri depresivnih bolnikih.

LITERATURA

1. Benowitz NL. Cyclic antidepressants. In: Olson KR ed. Poisoning and drug overdose. 2nd ed. Norwalk: Appleton and Lange, 1994: 147-150.
2. Crome P. Poisoning due to tricyclic antidepressant overdose. Medical toxicology, Auckland; 1986: 261-285.
3. Ellenhorn JE, Barceloux DG. Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. New York: Elsevier, 1988.
4. Možina M, Jamšek M, Fortuna M. Koma zaradi zastrupitve z zdravili. In: Keber D ed. Zdravljenje notranjih bolezni. Algoritmi odločanja in ukrepanja. Ljubljana: Medicinski razgledi, 1993: 1434-1439.
5. Možina M. Antidepresivi. In: M. Možina ed. Osnove klinične toksikologije. 5. izdaja; Ljubljana: Klinični center, Center za zastrupitve, 1996: 52-53.
6. Silverman R. Tricyclic and newer antidepressants. In: Viccellio P ed. Handbook of medical toxicology. Boston: A Little Brown, 1993: 540-551.
7. Weisman RS, Howland MA. Cyclic antidepressants. In: Goldfrank LR ed. Toxicologic emergencies, 6th ed, Norwalk: Appleton and Lange, 1994: 725-734.