

ZASTRUPITVE Z NEVROLEPTIKI

Martin Možina

1. UVOD

Število zastrupitev se postopoma zvečuje sočasno z vse večjim številom in porabo klasičnih ter uvajanjem novih "atipičnih" antipsihotikov. Smrtnost zaradi zastrupitve s klasičnimi nevroleptiki (npr. fenotiazinskimi) je razmeroma majhna, večja je pri zastrupitvah z novejšimi vrstami "atipičnih" antipsihotikov oz. nevroleptikov. Znano je, da je smrtnost zaradi samomora pri psihotičnih bolnikih velika. Zdravljenje z antipsihotiki jo bistveno zmanjša. To tudi upravičuje uporabo razmeroma toksičnih zdravil s številnimi neželenimi učinki. Psihotični bolniki neredko poskušajo samomor prav z zdravili, ki naj bi zmanjšala njihovo samomorilno naravnost.

Vsi nevroleptiki imajo tudi antipsihotični učinek, medtem ko vsi antipsihotiki nimajo nevroleptičnega učinka. V prispevku bomo obravnavali le antipsihotike z izrazitim nevroleptičnim učinkom.

2. TOKSIČNI UČINKI ANTIPSIHOTIKOV

Terapevtski in toksični učinki antipsihotikov so posledica agonističnega in antagonističnega delovanja na različne receptorje (histaminske, dopamin-ergične D1 in D2, muskarinske, alfa adrenergične, serotonergične 5-HT2 in 5-HT3, acetilholinske, GABA receptorje in druge), različne afinitete zanje in razmerja posameznih učinkov. Mnogi mehanizmi delovanja še niso zanesljivo dokazani. Raznolikost terapevtskih učinkov omogoča večjo fleksibilnost pri izbiri najbolj primernega zdravila.

prim. asist. MARTIN MOŽINA, dr. med.
Center za zastrupitve
Interne klinike, Klinični center Ljubljana
Zaloška 7, 61000 Ljubljana

Terapevtski odmerki posameznih antipsihotikov povzročajo tudi razmeroma značilne neželene učinke. Relativna selektivnost terapevtskih odmerkov in tudi neželenih učinkov pa se z večanjem odmerkov zmanjšuje. Pri hudih zastrupitvah se klinične slike razlikujejo bistveno manj; razlike so le v stopnji izraženosti ekstrapiramidne simptomatike, znižanju praga za konvulzije in kardiotoksičnosti.

Za razumevanje razvoja klinične slike in zdravljenje so pomembni tudi nekateri značilni farmakokinetični dejavniki nevroleptikov. Za fenotiazine je znano, da je absorpcija iz prebavil lahko zmanjšana, ker se zdravilo akumulira v črevesni steni. Biološka uporabnost je le približno 30 odstotkov. Intramuskularna absorpcija je zelo spremenljiva in je neredko vzrok hudi hipotenziji. Klorpromazin je eden najbolj značilnih in tudi najbolj raziskanih nevroleptikov. Absorpcija iz prebavil je zelo odvisna od pH v črevesju. Antacidi in H₂ antagonisti jo pomembno zmanjšajo. Zanj je značilen izrazit metabolizem pri prvem prehodu skozi jetra. Največjo koncentracijo v plazmi doseže po 2 do 4 urah, učinek traja od 4 do 6 ur. Pri hudih zastrupitvah se te vrednosti za večkrat zvečajo. Vezava na plazemske beljakovine je kar 99-odstotna. Porazdelitveni volumen (VD) je velik (20 do 30 litrov). Razpolovni čas izločanja (skozi ledvice in jetra) terapevtskega odmerka je okoli 30 ur, pri zastrupitvah pa nekajkrat daljši. To še posebej velja za vse številčnejše retardne oblike. Našteti podatki že teoretično nakazujejo neučinkovitost hemodialize, hemoperfuzije ali plazmafereze za pospešeno izločanje fenotiazinov. To je bilo v klinični praksi tudi večkrat dokazano.

3. DIAGNOSTIKA

Kot za večino drugih bolezni, velja tudi za diagnostiko zastrupitev in zlasti zastrupitev z antipsihotiki dobro znani diagnostični trias: anamneza, klinična slika in laboratorijske preiskave.

3.1. Anamneza

Dobri anamnestični podatki so temeljni kamen diagnostike zastrupitev z antipsihotiki. Natačnost in vztrajnost pri zbiranju teh podatkov skupaj s klinično sliko običajno omogoča postavitev diagnoze

hitreje kot toksikološka analitika, ki je razmeroma zapletena in zamudna. Večinoma gre za psihiatrične bolnike ali njihove svojce. Diagnozo olajšajo tudi podatki o dinamiki razvoja klinične slike, embalaži in ostankih zdravil v neposredni okolici ter drugi heteroanamnestični podatki. V veliko pomoč je morebitna medicinska dokumentacija, ki jo hrani bolnik doma, podatki lečečega zdravnika oz. psihiatra in domače lekarne, kjer bolnik najpogosteje dobiva predpisana zdravila. Izkušnje kažejo, da bolnik pogosto v samomorilne namene zaužije zdravila, ki jih je dvignil v lekarni isti dan ali v zadnjih nekaj dneh.

Poseben diagnostični in terapevtski problem predstavljajo kombinirane zastrupitve skupaj z alkoholom, drugimi psihofarmaki (sedativi, antidepresivi), antiholinergiki, antiepileptiki in kardiovaskularnimi zdravili.

3.2. Klinična slika

V uvodu je bilo omenjeno, da povzročajo terapevtski odmerki različnih antipsihotikov razmeroma značilne neželene škodljive učinke (tabela 1). To velja deloma tudi za zmerno predoziranje. Z večanjem količine zaužitega zdravila pa postanejo medsebojne razlike kliničnih slik bistveno manj značilne in se pri zelo hudih zastrupitvah skoraj ne razlikujejo več.

V ospredju so toksični učinki na centralni živčni sistem in obtočila. Najpogosteje ugotovimo miozo, hipotenzijo, hipotermijo, motnje zavesti, spremembe elektrokardiograma, retenco urina in konvulzije.

3.2.1. Centralni živčni sistem

Za hude zastrupitve so značilne različne stopnje motnje zavesti od somnolence do globoke in dolgotrajne kome, hipotermija ali hipertermija, konvulzije, distonija, parkinsonizem, akatizija, diskinezija ter zmanjšano znojenje in suha usta.

Pri večini hudih zastrupitev ugotavljamo *ozki in slabo reaktivni zenici*. Midriaza je pogostnejša pri zastrupitvah z antipsihotiki, ki imajo močno izražene antiholinergične učinke (klorpromazin, tioridazin).

Stanje *zavesti* je sorazmerno zaužiti količini zdravil. Blage zastrupitve spremlja zaspanost, zmedenost, v posameznih primerih tudi agitacija. Tudi bolniki s hujšimi motnjami zavesti se burno odzivajo na zunanje dražljaje, ki neredko lahko sprožijo *konvulzije*.

Akutne *distonične reakcije* z okulogirnimi krizami, tortikolisom in opistotonusom povzročajo predvsem piperazinski (flufenazin, perfenazin),

butirofenonski (haloperidol) in tioksantenski antipsihotiki (tiotiksen). Ti antipsihotiki imajo razmeroma blag antiholinergični učinek. Ekstrapiramidni znaki večinoma niso odvisni od doze in se lahko pojavijo tudi pri terapevtskih odmerkih.

Motnje termoregulacije: telesna temperatura je pri blagih zastrupitvah večinoma zmanjšana. Pri zastrupitvah z izrazitim antiholinergičnim učinkom pa lahko pride do zvečane telesne temperature in sočasnega zmanjšane znojenja, kar še poslabša možnost reaktivne termoregulacije.

Telesna temperatura se lahko nevarno zveča (tudi preko 40 oC), zlasti pri konvulzijah in prolongirani ekstrapiramidni simptomatiki. Posebna oblika hipertermije je značilna za *maligni nevroleptični sindrom*, ki lahko nastane že po nekaj odmerkih zdravila, čeprav je pogostnejši pri večjih odmerkih.

3.2.2. Kardiovaskularni sistem

Tudi kardiotoksični učinki so večinoma sorazmerni zaužiti dozi zdravila. Najdemo jih pri več kot 40 odstotkih bolnikov. *Krvni tlak* je zmanjšan. *Motnje srčnega ritma:* v blagih primerih večinoma ugotavljamo sinusno tahikardijo, redkeje pa bradikardijo in ekstrasistolijo. Dokaj značilne in v sklopu klinične slike diagnostično zelo pomembne so *spremembe elektrokardiograma*, ki so podobne kot pri predoziranju kinidina ali drugih antiaritmikov skupine Ia. Podaljšana je doba PQ, QRS kompleks ter doba QT. Spremembe ST spojnice in vala T niso specifične. Pri takih bolnikih je zvečano tveganje nastanka nevarnih motenj srčnega ritma, zlasti ventrikularnih tahikardij (neredko tipa *torsade de pointes*) in ventrikularnih fibrilacij. Elektrokardiografske spremembe so običajno opazne najkasneje 6 ur po zaužitju, najbolj pa so izražene 10 do 15 ur po zaužitju. *Zato moramo tudi sprva asimptomatske bolnike skrbno spremljati najmanj 6 ur po zaužitju prevelike doze zdravil, v primeru elektrokardiografskih sprememb oz. kardiotoksičnosti pa najmanj 24 ur oz. dokler so le-te prisotne.* Tveganje nevarnih motenj srčnega ritma zvečajo zunanji dražljaji, zlasti izzivanje bruhanja, grobi posegi, elektrolitično neravnovesje (zlasti hipokalemija) in motnje acidobaznega ravnotežja ter hipoksija, ki spremljajo vse hujše zastrupitve!

3.2.3. Drugi učinki

Zastrupitve z antipsihotiki spremlja neredko tudi zvečano izločanje prolaktina, zmanjšano izločanje gonadotropinov, ACTH in STH ter amenoreja. Pri akutnih zastrupitvah so ti učinki klinično manj pomembni.

Zmanjšana je tudi motiliteta prebavil, zaradi antiholinergičnih učinkov so usta suha, neredko ugotavljamo tudi retenco urina.

3.3. Laboratorij

3.3.1. Prisotnost nevroleptikov v telesu najbolj zanesljivo dokažemo s toksikološko analizo telesnih tekočin in želodčnega izpirka. Kvalitativne in kvantitativne analize pa so razmeroma zapletene in zamudne, poleg tega pa krvne koncentracije niso sorazmerne toksičnemu učinku oz. ne napovedujejo zanesljivo stopnje tveganja za bolnika. V praksi jih ne določamo. Ob sprejemu sicer vedno odvzamemo vzorce krvi, urina in želodčnega izpirka za morebitno toksikološko analizo. Analizo opravimo zlasti, če anamnestični podatki, klinična slika, spremembe ektektrokardiograma in ostanki zdravil ne omogočajo kolikor toliko zanesljive diagnoze, oziroma, kadar bi taka analiza imela tudi sodnomoedicinski pomen (sum na kaznivo dejanje). Analizo opravimo tudi, če sumimo na kombinirano zastrupitev.

3.3.2. Diagnostično vrednost imajo v sklopu klinične slike tudi elektrokardiografske spremembe.

3.3.3. V nejasnih primerih motene zavesti se včasih poslužujemo diagnoze "ex iuvantibus" s pomočjo flumazenila ali naloksona. Neučinkovitost teh antidotov skoraj zanesljivo izključuje možnost, da bi bili benzodiazepini ali opiodi glavni vzrok motene zavesti. Pri sumu na kombinirano zastrupitev z nevroleptiki ali cikličnimi antidepresivi pa je uporaba benzodiazepinskih antagonistov relativno kontraindicirana, ker lahko zaradi zmanjšane praga sproži konvulzije.

3.3.4. Poleg elektrolitov, pH krvi, glukoze, sečnine, kreatinina in kreatinfosfokinaze v serumu ter mioglobina v serumu ali urinu, nam pri potrditvi diagnostiki lahko pomaga tudi rentgensko slikanje trebuha, saj so nekateri nevroleptiki radiopačni.

4. ZDRAVLJENJE

4.1. Vzpostavitev in vzdrževanje *vitalnih funkcij* je prva in

najpomembnejša naloga pri zdravljenju hudih akutnih zastrupitev z antipsihotiki. Pomemben je ustrezen položaj za nezavestnega, sprostitve dihalnih poti, po potrebi tudi *endotrahealna intubacija in umetna ventilacija*. V primeru fibrilacije prekatov je potrebna *defibrilacija*.

4.2. Še pred lavažo želodca in drugimi ukrepi moramo zdraviti simptomatsko nekatera nujna stanja.

4.2.1. Hudo *hipotenzijo* zdravimo z infuzijami *tekočin* oz. *nadomestkov plazme*, v hujših primerih tudi s *simpatikomimetiki*. Adrenalin je zaradi aritmogenosti kontraindiciran (razen pri asistoliji). *Dopamin* sicer ni farmakodinamsko najbolj primerno zdravilo za zdravljenje hipotenzije pri zastrupitvah z nevroleptiki, vendar ga najpogosteje uporabljamo ravno zaradi njegove dostopnosti in enostavne aplikacije.

4.2.2. Pri *ventrikularni tahikardiji* se izogibamo antiaritmikov skupine Ia (kinidin, prokainamid, dizopiramid) in III, ker podaljšujejo dobo QT in zvečujejo tveganje za nastanek ventrikularne tahikardije vrste torsade de pointes. Običajno uporabljamo lidokain, fenitoin ali magnezij. Natrijev bikarbonat je učinkovit "antiaritmik" pri zastrupitvah z navroleptiki s kardiotoksičnimi učinki, zlasti pri podaljšanem kompleksu QRS. Pred aplikacijo antiaritmikov moramo korigirati acidobazno neravnovesje in morebitno hipokalemijo ter hipomagneziemijo. Pogosto je potrebna *elektrokonverzija*. Hude bradikardije zaradi zmanjšane atrioventrikularne prevodnosti oz. bloka so redkejše.

4.2.3. Nevroleptiki zmanjšajo prag za nastanek *konvulzij*. Zdravimo jih z *diazepamom*, *fenitoinom* ali *pentobarbitalom*.

4.2.4. *Hipotermija* je večinoma lažje stopnje in ne predstavlja posebnega terapevtskega problema. Zadošča toplotna izolacija in infuzije glukoze. Večji problem predstavlja *hipertermija*, zaradi odpovedi termoregulacijskega centra, antiholinergičnega učinka in zvečane produkcije toplote zaradi konvulzij, distonije ali prolongirane mišične rigidnosti. Pomembna je dobra simptomatska terapija, predvsem hidracija, korekcija pH in elektrolitskega neravnovesja ter zdravljenje hipotenzije. V hujših primerih ukrepamo kot pri malignem nevroleptičnem sindromu.

4.2.5. *Maligni nevroleptični sindrom* spada med najbolj nevarne neželene učinke nevroleptikov. Mehanizem nastanka ni povsem pojasnjen, najverjetneje pa gre za odpoved termoregulacijskega centra v hipotalamusu. Ekstrapiramidna simptomatika z distonijo, diskinezijo in rigidnostjo še dodatno poslabša klinično stanje. Antipiretiki so

neučinkoviti. Pomembna je takojšnja rehidracija in simptomatično zdravljenje hipotenzije in metabolne acidoze ter ohlajanje telesa, najbolje z mlačnimi (ne mrzlimi) oblogami in uporabo zračnih ventilatorjev, v rezistentnih primerih tudi s pomočjo delne ekstrakorporalne cirkulacije. Čimprej moramo zmanjšati produkcijo toplote v mišicah, kar dosežemo najhitreje z dantrolenom (zavira sproščanje kalcija in sarkoplazmatskega retikuluma) in bromokriptinom (centralni postsinaptični dopaminski agonist). Začetni intravenski odmerek dantrolena je 1,25 do 1,5 mg/kg. Ko se stanje izboljša, ga dajemo tudi oralno. Učinki diazepama kot mišičnega relaksanta so kratkotrajni. V posameznih primerih, rezistentnih na običajno zdravljenje, so se izkazali za učinkovite tudi mišični relaksanti, kot sta npr. pankuronij ali vekuronij ter periferni vazodilatatorji (nitroprusid).

4.2.6. Ekstrapiramidna simptomatika. Hudo izraženi ekstrapiramidni simptomi, zlasti akutne distonične reakcije, onemogočajo varno in učinkovito lavožo, poleg tega pa so nevaren izvor toplote in vzrok številnih drugih zapletov. Pri hudih distoničnih reakcijah in akatiziji dajemo antiholinergike (biperiden, benztropin), difenhidramin ali benzodiazepine.

4.3 Eliminacija strupa. Neposredno po zaužitju lahko poskušamo z izzivanjem bruhanja, pozneje pa je to kontraindicirano, ker lahko sproži konvulzije. Lavožo po možnosti napravimo še pred pomembno absorpcijo nevroleptika oz. preden se manifestirajo klinični znaki zastrupitve. Če pa so znaki hude zastrupitve (nezavest, hipotenzija, konvulzije) že prisotni, lahko napravimo lavožo želodca šele potem, ko so vzpostavljene in stabilne vitalne funkcije in po zdravljenju najnujnejših stanj (hipotenzija, konvulzije, huda hipertermija itd). Prvi izpirek shranimo za morebitno toksikološko analizo, na koncu izpiranja pa po sondi apliciramo aktivno *oglje* v ločenih odmerkih, skupno do 1 g/ kg telesne teže ter salinično *odvajalo* (natrijev sulfat 0,5 do 1 g/kg telesne teže).

Forsirana diureza, hemodializa, hemoperfuzija in plazmafereza niso klinično učinkovite metode za pospešeno izločanje že absorbiranih nevroleptikov predvsem zaradi velikega porazdelitvenega volumna in obsežne vezave na plazemske beljakovine.

4.4. Specifični antidoti. Učinkovitega specifičnega antidota za zdravljenje zastrupitev z nevroleptiki *ne poznamo*. Tudi fizostigmin, ki sicer ublaži nekatere antiholinergične učinke, se danes zaradi potencialne toksičnosti in neučinkovitosti za druge simptome zastrupitve ne uporablja več, v primeru že prisotnih znakov kardiotoksičnosti pa je celo

kontraindiciran.

4.5. Zdravljenje drugih zapletov. Dolgotrajna ekstrapiramidna simptomatika, konvulzije ali visoka hipertermija so vzroki za rabdomiolizo in posledično ledvično odpoved zaradi mioglobinurije. V takih primerih sta pomembni predvsem dobra hidracija in alkalizacija urina.

Dodatne težave lahko predstavljajo kombinirane zastrupitve, ki zahtevajo specifično ukrepanje. Med nezavestjo lahko pride do aspiracije želodčne vsebine in trdovratnih aspiracijskih pljučnic, katerih smrtnost je večja kot smrtnost same zastrupitve.

Takoj ko izzvenijo simptomi zastrupitve, je potrebna ponovna psihiatrična obravnava; ne samo zaradi ponovnega izbora najbolj primerne nevroleptika, temveč tudi zaradi morebitne ugotovitve in odstranitve vzrokov za poskus samomora.

5. ZAKLJUČEK

Uporaba nevroleptikov je danes v psihiatriji nepogrešljiva. Žal služijo prav ta zdravila nekaterim bolnikom tudi kot sredstvo za poskus samomora. Smrtnost zaradi zastrupitev je danes ob dobri simptomatski terapiji razmeroma majhna, vendar še vedno dovolj velika, da moramo preventivno napraviti vse, da do zastrupitev sploh ne bi prihajalo (omejeno predpisovanje, nadzor pri dajanju zdravil). Zdravljenje bo uspešno, če bomo čimprej postavili pravilno diagnozo in pravilno ukrepali. Najnujnejše ukrepe, vključno z lavožo želodca, moramo napraviti že v psihiatrični ustanovi. Tudi sprva asimptomatske bolnike moramo skrbno spremljati najmanj 6 ur po zaužitju prevelike doze zdravil, v primeru elektrokardiografskih sprememb pa najmanj 24 ur oz. dokler so le-te prisotne. Čimprejšnja in temeljita eliminacija ter učinkovito simptomatično zdravljenje sta temeljna kamna preživetja tudi pri najhujših zastrupitvah z nevroleptiki. Vsakega bolnika, ki je poskušal samomor z zdravili (ali drugimi strupi), mora pred odpustom ali premestitvijo pregledati psihiater.

Tabela 1:

Toksični učinki nekaterih nevroleptikov (INN-mednarodno nezaščiteno ime, EPS-ekstrapiramidna simptomatika, KVS-kardiovaskularni sistem; + šibak učinek, +++ izrazit učinek).

NEVROLEPTIK	INN	EPS	SEDACIJA	KVS	ANTIROL.
A. FENOTIAZINI					
alifatični	klorpromazin	++	+++	+++	++
	levomepromaz.	++	+++	+++	++
piperidinski	tioridazin	+	+++	++	+++
	mezoridazin	+	+++	++	+++
piperazinski	flufenazin	+++	++	+	+
	perfenazin	+++	+	+	+
	proklorperazin	++	+	+	+
	trifluoperazin	+++	+	+	+
	acetofenazin	++	+	+	+
B. NEFENOTIAZINI					
BUTIROFENONI	haloperidol	+++	+	+	+
DIBENZOKSAZEP.	loksapin	+++	+	+	+
INDOLI	molindon	+++	+	+	+
TIOKSANTENI	tiotiksen	+++	+	+	+
"ATIPIČNI"	klozapin	+	+++	+++	+++

6. LITERATURA

1. Benowitz NL. Phenothiazines and other antipsychotic drugs. In: Olson KR ed. Poisoning and drug overdose. 2nd ed. Norwalk: Appleton and Lange, 1994: 251-252.
2. Ellenhorn JE, Barceloux DG. Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. New York: Elsevier, 1988: 478-490.
3. Kwiatkowski T. Antipsychotic agents. In: Viccellio P ed. Handbook of medical toxicology. Boston: A Little Brown, 1993: 531-539.
4. Lewin NA, Wang RY. Neuroleptic agents. In: Goldfrank LR ed. Toxicologic emergencies, 6th ed, Norwalk: Appleton and Lange, 1994: 739-747.
5. Možina M, Jamšek M, Fortuna M. Koma zaradi zastrupitve z zdravili.

In: Keber D ed. Zdravljenje notranjih bolezni. Algoritmi odločanja in ukrepanja. Ljubljana: Medicinski razgled, 1993: 1434-1439.

6. Možina M. Fenotiazini. In: M.Možina ed. Osnove klinične toksikologije. Ljubljana: Klinični center, Center za zastrupitve, 1994: 87.
7. Proudfoot AT. Acute poisoning. Oxford, London: Butterworth-Heinemann, 1993: 197.