

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NINA VRANKAR

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO



NINA VRANKAR

**ZASTRUPITVE S POSAMEZNIMI ZDRAVILI Z
DELOVANJEM NA OSREDNJE ŽIVČEVJE:
RETROSPEKTIVNA RAZISKAVA**

**POISONING BY INDIVIDUAL DRUGS ACTING ON THE
CENTRAL NERVOUS SYSTEM: A RETROSPECTIVE
STUDY**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2016

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na katedri za farmacevtsko kemijo, pod mentorstvom izr. prof. dr. Lucije Peterlin Mašič, mag. farm. v sodelovanju s Centrom za zastrupitve na Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana pod vodstvom doc. dr. Mirana Brvarja, dr. med.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici izr. prof. dr. Lucije Peterlin Mašič, mag. farm. za strokovno pomoč, doslednost in usmeritve pri izdelavi magistrske naloge. Prav tako se iskreno zahvaljujem somentorju doc. dr. Mirana Brvarja, dr. med. za dostopnost, prijaznost ter za ves vložen trud pri zbiranju in obdelavi podatkov.

Posebna zahvala gre moji družini, ki mi je vsa ta leta stala ob strani, me podpirala in mi omogočila študij, Andreju, ki je ves ta čas verjel vame in me spodbujal.

Hvala vsem, ki ste prispevali nepozabne trenutke in popestrili študijska leta.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom mentorice izr. prof. dr. Lucije Peterlin Mašič, mag. farm. in somentorja doc. dr. Mirana Brvarja, dr. med.

Ljubljana, 2016

Nina Vrankar

Diplomska komisija:

Predsednik: prof. dr. Odon Planinšek

Mentorica: izr. prof. dr. Lucija Peterlin Mašič

Somentor: doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

Član: asis. Dr. Matjaž Ravnikar

KAZALO VSEBINE

KAZALO VSEBINE.....	I
KAZALO SLIK.....	III
KAZALO PREGLEDNIC.....	IV
POVZETEK	V
ABSTRACT	VI
SEZNAM OKRAJŠAV.....	VIII
1. UVOD	1
1.1 ANKSOLITIKI, HIPNOTIKI, SEDATIVI	1
1.2 ANTIPSIHOTIKI.....	4
1.3 ANTIDEPRESIVI	9
1.4 ANTIEPILEPTIKI	12
2. NAMEN DELA.....	17
3. METODE DELA.....	18
3.1 Preiskovanci	18
3.2 Zbiranje podatkov	18
3.3 Obdelava podatkov	20
4. REZULTATI.....	21
4.1 Analiza mono zastupitev z zdravili z delovanjem na osrednje živčevje	21
4.2 Analiza zastupljencev po skupinah učinkovin.....	21
4.3 Analiza zastupljencev po spolu	22
4.4 Analiza zastupitev med skupinami učinkovin glede na namen zastupitve	23
4.5 Analiza zastupitev med skupinami učinkovin glede na izražene klinične znake.....	25
4.5.1 Statistični pregled razlik v izražanju kliničnih znakov.....	28
4.6 Analiza zastupitev med skupinami učinkovin glede na zdravljenje.....	29
4.7 Analiza razlik v zastupitvah znotraj posameznih skupin	32
4.7.1 BDZ in BDZ sorodne učinkovine	32
4.7.2 Analiza zastupitev z antipsihotiki (primerjava kvetiapina z ostalimi antipsihotiki)	33

4.8	Klinični primeri	33
4.8.1	Zastrupitev z BDZ alprazolamom.....	33
4.8.2	Zastrupitev z antipsihotikom kvetiapiinom.....	34
4.8.3	Zastrupitev z antidepresivom escitalopramom.....	35
4.8.4	Zastrupitev z antiepileptikom lamotriginom.....	37
5.	RAZPRAVA	39
5.1	IZRAŽENI KLINIČNI ZNAKI	40
5.2	Zdravljenje.....	43
5.3	Analiza zastrupitve znotraj posameznih skupin	46
5.3.1	BDZ in BDZ sorodne učinkovine	46
5.3.2	Antipsihotiki	47
6.	OMEJITEV RAZISKAVE.....	48
7.	SKLEP.....	49
8.	LITERATURA.....	51

KAZALO SLIK

Slika 1: Število zastupitev z izbranimi zdravili v letih 2011-2013.....	21
Slika 2: Število mono zastupitev z izbranimi zdravili z delovanjem na osrednje živčevje po skupinah učinkovin v letih 2011-2013.	22
Slika 3: Delež zastupljenecv glede na spol.....	22
Slika 4: Delež mono zastupitev z izbranimi zdravili z delovanjem na osrednje živčevje glede na namen zastupitve.....	24

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Pregled bistvenih farmakokinetičnih parametrov izbranih BDZ in BDZ sorodnih učinkovin (5, 6, 7, 8, 11, 57).....	2
Preglednica II: Pregled bistvenih farmakokinetičnih parametrov izbranih antipsihotikov (7, 12, 14).	5
Preglednica III: Toksični učinki izbranih antipsihotikov (16)	6
Preglednica IV: Pregled bistvenih farmakokinetičnih parametrov izbranih antidepresivov (12, 14, 20, 29).	10
Preglednica V: Pregled bistvenih farmakokinetičnih parametrov izbranih antiepileptikov (7, 23, 24, 27, 29, 51).	13
Preglednica VI: Zastrupitve in statistične razlike glede na spol med posameznimi skupinami učinkovin.	23
Preglednica VII: Pogostost zastrupitev po namenu med posameznimi skupinami učinkovin.	24
Preglednica VIII: Pogostost izražanja kliničnih znakov med posameznimi skupinami učinkovin.	25
Preglednica IX : Dekontaminacija in zdravljenje zastrupitev po skupinah učinkovin.	30

POVZETEK

Zastrupitve so univerzalni problem javnega zdravja in so eden od vzrokov za sprejem v urgentno ambulanto. Med zastrupitvami z zdravili prevladujejo zdravila z delovanjem na osrednje živčevje. V okviru našega dela smo obravnavali zastrupitve z zdravili z delovanjem na osrednje živčevje obravnavanih v internističnih ambulantah prve pomoči (IPP) v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana med 2011 in 2013. Osredotočili smo se na zastrupitve odraslih bolnikov, ki so zaužili le eno zdravilo iz skupine benzodiazepinov in njim sorodnimi učinkovinami, antipsihotikov, antidepresivov ali antiepileptikov z namenom lažjega vrednotenja klinične slike in poteka zdravljenja. V uvodnem delu smo predstavili mehanizem delovanja, farmakokinetiko in toksičnost zgoraj navedenih zdravil ter predstavili znake zastrupitev, diagnostiko in laboratorijske preiskave ter zdravljenje zastrupitev le-teh.

Naš namen je bil raziskati skupno število mono zastrupitev med leti 2011 in 2013, število zastrupitev med posameznimi skupinami zdravil, ugotoviti pogostost mono zastrupitev po spolu in namenu zastrupitev. V raziskavi smo se osredotočili na klinično sliko zastrupljenecv ter poskušali poiskati pomembne razlike v klinični sliki in zdravljenju.

V triletnem obdobju se je z enim zdravilom zastrupilo 180 bolnikov. Prevladovala so zastrupitve z benzodiazepini in njim sorodnimi učinkovinami (63,3% obravnavanih zastrupitev). Sledile so zastrupitve z antipsihotiki in antidepresivi. Najmanj zastrupitev smo zabeležili z antiepileptiki. Med zastrupljeneci so prevladovala ženske (67,8%). Najpogostejši klinični znak vseh zastrupitev je bila motnja zavesti, ki je bila v obliki somnolence prisotna pri 65,8% zastrupitev. Z raziskavo smo potrdili, da so zastrupitve z benzodiazepini in njim sorodnimi učinkovinam blažje v primerjavi z ostalimi tremi skupinami zdravil, vključenih v raziskavo, saj sta bili nevro in kardiovaskularna toksičnost manj izraženi kot pri antipsihotikih, antidepresivih in antiepileptikih. Med kardiovaskularnimi kliničnimi znaki zastrupitev sta prevladovala klinična znaka sinusna tahikardija in hipertenzija.

Statistična analiza je pokazala razlike v prisotnosti halucinacij, ekstrapiramidalnih znakov, tremorja, slabosti, bruhanja, bolečine v trebuhu, hipertenziji, sinusni tahikardiji in urinski retenciji.

Z raziskavo smo potrdili, da je zdravljenje krajše in bolj ugodno pri zastrupitvah z benzodiazepini in njim sorodnimi učinkovinami.

Ključne besede: *zastrupitve, psihotropna zdravila, klinična slika, zdravljenje, Center za zastrupitve*

ABSTRACT

Poisonings are a universal problem of public health and one of the reasons of patient admissions to emergency departments. Among drugs intoxications are prevalent those which act on the central nervous system. In our study we deal with drugs intoxications with drugs acting on the central nervous system, discussed at medical departments of first aid at University Medical Centre Ljubljana between 2011 and 2013. We focus on the intoxications of adult patients who consumed only one medication from the group of benzodiazepines and their related active ingredients, antipsychotics, antidepressants or antiepileptics, with the purpose of an easier evaluation of the clinical picture and the treatment process. In the introduction part we present mechanism of action, pharmacokinetics and toxicity of the previously mentioned medications. We also present the signs of intoxications, diagnostics and laboratory examinations and the treatment of these infections.

Our purpose was to research the frequency of mono intoxications between 2011 and 2013 and the number of intoxications among individual active ingredient groups, and to establish the frequency of mono intoxications by gender and their intention. In the research we focus on the clinical picture of the poisoned and try to find important distinctions between the clinical picture and the medical treatment.

In 3-year period there were 180 patients who got poisoned with one medication. Predominating were intoxications with benzodiazepines and their related active ingredients (63,3% of treated intoxications). These are followed by intoxications with antipsychotics and antidepressants. The least number of intoxications was registered with antiepileptics. Women were prevalent (67,8%) among poisoned patients. The most common clinical sign of all intoxications was consciousness disturbance, which was present in form of somnolence at 65,8% of intoxications. The research confirms that intoxications with benzodiazepines and their related active ingredients are milder in comparison with other three medication groups included into the research, because the neuro and cardiovascular toxicity were less expressed as with antipsychotics, antidepressants and antiepileptics.

Amid the cardiovascular clinical signs of infections the prevalent signs were sinus tachycardia and hypertension.

The statistical analysis shows distinctions in the presence of hallucinations, extrapyramidal signs, tremor, sickness, vomiting, stomach ache, hypertension, sinus tachycardia and urinary retention.

Our research confirms that medical treatment is shorter and more favourable with infections with benzodiazepines and their related active ingredients.

Keywords: *poisoning, psychotropic drugs, clinical picture, treatment, Poison Control Center*

SEZNAM OKRAJŠAV

BDZ	benzodiazepin
CZ	center za zastrupitve
CŽS	osrednji živčni sistem
EKG	elektrokardiogram
GABA	gama-aminomaslena kislina
GIT	gastrointestinalni trat
IPP	internistična prva pomoč
NaSSA	noradrenergični in selektivni serotoninergični antidepresivi
SNRI	neselektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina
SSRI	selektivni zaviralci privzema serotonina
SD	standardna deviacija
TCA	triciklični antidepresivi
UKC	Univerzitetni klinični center

1. UVOD

1.1 ANKSIOLITIKI, HIPNOTIKI, SEDATIVI

Anksiolitiki so učinkovine za zdravljenje anksioznih motenj (nerazumen strah ali pretiran odziv na zunanje stresne dejavnike) (1). Lajšajo občutek strahu in vznemirjenosti. Sedativi in hipnotiki se uporabljajo pri nespečnosti. Sedativi delujejo pomirjevalno, zmanjšajo razburjenje in izzovejo umirjenost, medtem ko hipnotiki povzročijo zaspanost in spanje (2). V klinični praksi največ uporabljamo benzodiazepine in njim sorodne učinkovine (zolpidem) (3), poleg tega so po pogostosti zastupitev na prvem mestu (4).

Mehanizem delovanja

Anksiolitiki, sedativi in hipnotiki delujejo kot modulatorji na gabanergične GABA_A receptorje (1), ki so sestavljeni iz petih kompleksih glikoproteinskih podenot in so sestavni del kloridnega kanala (5). GABA_A receptorje aktivira endogeni ligand gama-aminomaslena kislina (GABA) (1), ki po vezavi na receptor poveča pretok kloridnih ionov v nevron, kar povzroči hiperpolarizacijo membrane nevrona in posledično inhibicijo prenosa živčnih impulzov (6).

Benzodiazepini (BDZ) in BDZ sorodne učinkovine delujejo selektivno na GABA_A receptorje. Vežejo se na alosterično vezavno mesto na GABA_A (agonistični učinki na benzodiazepinskih receptorjih) (6). Odziv BDZ je odvisen od prisotnosti GABA. BDZ inducirajo konformacijske spremembe GABA_A receptorja, s tem se poveča afiniteta vezave GABA-e na receptor, posledično se poveča frekvenca odpiranja kloridnih kanalov, kar vodi v okrepljeno inhibitorno aktivnost GABA-e (3).

Farmakokinetika

Farmakokinetične lastnosti nekaterih anksiolitikov in sedativov so zbrane v Preglednici I. Večina anksiolitikov in sedativov se hitro absorbira, dobro prehajajo krvno-možgansko pregrado in so lipofilni (7).

BZD se med seboj razlikujejo v hitrosti absorpcije, izločanju oziroma razpolovni dobi in nastajanju aktivnih metabolitov, od teh lastnosti je odvisen tudi njihov učinek (8). Večina se hitro absorbira in doseže vrh plazemske koncentracije v eni uri. Počasnejše se absorbirata oksazepam in lorazepam (7). Glede na razpolovni čas delimo BDZ med kratko delujoče (alprazolam, bromazepam, lorazepam, midazolam, oksazepam) in dolgodelujoče (diazepam). Metabolizem poteka v jetrih z mikrosomalno oksidacijo (diazepam, alprazolam) in z glukoronidno konjugacijo (okazepam, lorazepam) (9). Vsi BDZ so dokaj lipofilni, z visoko vezavo na plazemske proteine in velikim volumnom porazdelitve. Hitro prehajajo v osrednji živčni sistem (CŽS) in imajo hiter nastop delovanja (10).

BDZ sorodna učinkovina (zolpidem) je zelo lipofilna učinkovina ($\log P = 2,4$), kar olajša njegovo absorpcijo iz gastrointestinalnega trakta. Metabolizem poteka v jetrih s CYP450 encimi, kjer nastajajo vodotopni, neaktivni metaboliti. Zaradi hitre eliminacije se izraža manj neželenih učinkov po zaužitju enega odmerka zdravila (11).

Preglednica I: Pregled bistvenih farmakokinetičnih parametrov izbranih BDZ in BDZ sorodnih učinkovin (5, 6, 7, 8, 11, 57).

Učinkovina	F (%)	Vrh učinka (h)	t/2 (h)	Aktivni metaboliti	V _d (L/kg)	Vezava na plazemske proteine (%)
BDZ						
alprazolam	92	1-2	12-15	ne	0,8	80
bromazepam	84	1-4	12-32	ne	1,4	70
diazepam	95	0,5-1,5	20-48	da	1,1	98
flurazepam	10-15	1	2,3	da	3,4	97,2
lorazepam	90-93	2	9-19	ne	1-1,3	90
klonazepam	80-90	1-4	20-60	da	2-4	85,4
midazolam	31-72	0,3-2,7	3-8	da	0,8-1,5	95
BDZ sorodne učinkovine						
zolpidem	72	1-3	2,4	ne	0,5-0,7	92

F: biološka uporabnost, t/2: biološka razpolovna doba, V_d: volumen porazdelitve

Toksičnost

Pri akutnih zastrupitvah, so v nasprotju z drugimi psihotropnimi zdravili, BDZ in BDZ sorodne učinkovine bistveno manj nevarni, zaradi visokega terapevtskega indeksa (6). Smrtni primeri so zelo redki in so posledica zastoja dihanja (9). Izredno nevarne so kombinacije z drugimi zaviralci osrednjega živčevja (etanol, opioidi), zaradi aditivnega učinka, kar lahko rezultira s smrtnim izidom kot posledica depresije dihalnega centra (4).

Znaki zastrupitve

Prevelik odmerek **BDZ in BDZ sorodnih učinkovin** povzroči depresijo osrednjega živčnega sistema v različnih stopnjah od upočasnitve in zaspanosti do kome. Znaki blage zastrupitve so somnolenca, nerazločen govor, ataksija in dizartrijska. Pri hudih zastrupitvah sta v ospredju izguba zavesti in hipoventilacija. Ob tem so zastrupljeni pogosto podhlajeni in mišično oslavljeni. Lahko se izražajo hipotenzija, nemir in agitiranost, sinusna bradikardija in mioza. Pri hitro delujočih BDZ (alprazolam, midazolam) zastrupljeni hitro izgubijo zavest, prav tako je verjetnejši zastoj dihanja. Običajno so lahko zastrupljeni komatozni, vendar imajo normalne vitalne funkcije (8, 10). Mono zastrupitev z zolpidemom se ne izraža z življenjsko ogrožajočo respiratorno depresijo (7).

Diagnoza in laboratorijske preiskave

Diagnozo zastrupitve postavimo na osnovi anamnestičnih podatkov (okolščine, ovojnina zdravil) in klinične slike (nezavest, hiporefleksija). Vsem bolnikom moramo v čim krajšem času ustrezno odvzeti in shraniti biološke vzorce za morebitno nadaljnjo toksikološko analizo.

Za potrditev zastrupitev z **BDZ** so na voljo hitri imunski testi urina na BDZ. Izvedba je enostavna in hitra, vendar številni faktorji vplivajo na zanesljivost rezultatov (4). Problem ostajajo lažno pozitivni (nezadovoljiva specifičnost oziroma selektivnost) in lažno negativni rezultati (koncentracija benzodiazepinov urinu manjša od meje zaznavanja). Imunski testi temeljijo na detekciji oksazepamov, zato z njimi ne moremo detektirati tistih metabolitov, ki se ne metabolizirajo preko oksazepamov (lažno negativni rezultati) (7). Zavedati se moramo, da nivo BDZ v urinu ne sovпада s težo zastrupitve. V zadnjem času so na voljo zastrupljenju prijaznejši imunski testi slin, ki omogočajo hitro in enostavno zaznavo BDZ (8). Toksikološka preiskava krvi je navadno zamudna in poteka s plinsko ali tekočinsko kromatografijo in masno spektroskopijo. Z njimi določajo vrsto in koncentracijo učinkovine ter njene presnovke.

Najlažja potrditev zastrupitve z **BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami** pri nezavestnih zastrupljenih je z intravensko aplikacijo kompetitivnega antagonista na receptorjih GABA (flumazenil), saj se po tem zastrupljeni nemudoma prebudijo(4).

Zdravljenje

Zdravljenje zastrupitve je usmerjeno k ohranjanju življenjskih funkcij. Pomembno je spremljati in vzdrževati proste dihalne poti, zadostno oksigenacijo (zdravljenje s kisikom), hemodinamsko podporo (infuzija tekočine) in po potrebi zastrupljenca tudi umetno predihavamo. Absorpcijo iz prebavil zmanjšamo z uporabo aktivnega oglja in salinčnega odvajala (4, 8). Pri zastrupitvah zgolj z BDZ izpiranje želodca ni priporočljivo, saj so koristi minimalne v primerjavi s tveganjem aspiracije (7). Izpiranje želodca izvedemo, ko je zastrupljenec zaužil ogromno količino enega ali več zdravil in je v urgentno ambulanto prišel v prvi uri po zastrupitvi (10). Pri nezavestnem zastrupljencu uporabimo antidot **flumazenil**, ki hitro zmanjša učinke tako BDZ kot zolpidema (7). Začetni odmerek je 0,2 mg intravensko, delovati začne v 1-2 minutah, vrh delovanja doseže v 6-10 minutah. V primeru, da se stanje zavesti in dihanje ne izboljšata, dodamo 0,3 mg pol minute po prvem odmerku in nadaljujemo z 0,5 mg vsako minuto do največ 3 mg (4, 8). Previdnost je potrebna pri kombiniranih zastrupitvah z zdravili ali drogami, ki lahko povzročijo epileptične krče, saj jih lahko flumazenil sproži. Zastrupljencem, ki so bili že pred zastrupitvijo zasvojeni z BDZ, lahko flumazenil sproži odtegnitveni sindrom, ki se izraža v nemiru, tremorju, tahikardiji, hipertenziji in znojenju (8).

Flumazenil je kompetitivni antagonist na GABA_A receptorjih. Vezava na benzodiazepinske receptorje prepreči dostop agonistom, da bi se vezali, pri tem pa ne povzroči nobenih sprememb v delovanju receptorja. Flumazenil je vodotopen, z učinkovitim delovanjem in kratko razpolovno dobo, zato terapija zastrupitev zahteva večkratne odmerke in skrbno spremljanje bolnika za preprečitev ponovnih simptomov prevelikega odmerka (7).

1.2 ANTIPSIHOTIKI

Antipsihotiki, poznani tudi kot nevroleptiki, so učinkovine, ki se uporabljajo pri zdravljenju shizofrenije, manije in pri drugih psihozah (6). Delimo jih na klasične antipsihotike oziroma antipsihotike prve generacije (promazin, flufenazin in haloperidol) in atipične antipsihotike oziroma antipsihotike druge generacije (klozepin, risperidon, kventiapin, olanzepin) (12).

Mehanizem delovanja

Klasični antipsihotiki so antagonisti dopaminskih (D_2) receptorjev (6) in izboljšajo predvsem pozitivne klinične znake shizofrenije (motorični nemir, blodnje, halucinacije), vendar pogosto opazimo ekstrapiramidalne neželene učinke. Atipični antipsihotiki imajo manjšo afiniteto do dopaminskih in večjo do serotoninskih (predvsem 5HT₂) receptorjev, s tem izboljšajo tudi negativne klinične znake (psihomotorično upočasnjenost, čustveno otopelost, brezvoljnost) ter le redko povzročajo ekstrapiramidalne simptome (13). Večina antipsihotikov ima agonistične in antagonistične učinke tudi na druge monoaminske receptorje in se ločijo po jakosti vezave, posledica tega so različni neželeni učinki (6).

Farmakokinetika

Farmakokinetične lastnosti nekaterih antipsihotikov so zbrane v Preglednici II. Antipsihotiki so lipofilni, dobro se vežejo na plazemske proteine in imajo velik volumen porazdelitve (14). Po peroralni aplikaciji se dobro absorbirajo, vendar je izrazit obsežen metabolizem pri prvem prehodu skozi jetra (15). Metabolizem je glavna pot eliminacije, pri tem se tvorijo farmakološko aktivni metaboliti, katerih učinek je klinično pomemben (12). Večina antipsihotikov je substrat za različne izoencime CYP450 (7).

Preglednica II: Pregled bistvenih farmakokinetičnih parametrov izbranih antipsihotikov (7, 12, 14).

Učinkovina	F (%)	Vrh učinka (h)	t/2 (h)	Aktivni metaboliti	V _d (L/kg)	Vezava na plazemske proteine (%)
flufenazin	10-50	2-5	8-32	ni podatka	5-60	99
klozepin	40-60	1-6	9-17	da	15-30	95
kvetiapin	9	1-2	7	da	10	83
olanzepin	60-80	5-6	20-54	ne	10-20	93
promazin	25-65	2-4	8-12	ne	30-40	99
risperidon	66-82	1-2	3-24	da	1-2	90

F: biološka uporabnost, t/2: biološka razpolovna doba, V_d: volumen porazdelitve

Toksičnost

Toksični učinki 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) (16). Pri zastrupitvah z antipsihotiki sta v ospredju kardiotoksičnost in nevrotoksičnost. Kardiotoksičnost je posledica blokade napetostno odvisnih natrijevih in kalijevih kanalov,

pri čemer pride do zakasnele depolarizacije ter blokade α_1 -adenoreceptorjev (hipotenzija), medtem ko je nevrotoksičnost posledica blokade histaminskih H_1 (sedacija), $GABA_A$ (epileptični napad) in dopaminergičnih (hipotalična disfunkcija) receptorjev (15). Monozastrupitev z antipsihotikom je redko smrtna. Resen problem predstavljajo kombinirane zastrupitve skupaj z etanolom, drugimi psihotropnimi učinkovinami (sedativi, antidepresivi), antiholinergiki in kardiovaskularnimi zdravili (16).

Preglednica III: Toksični učinki izbranih antipsihotikov (16)

Učinkovina	EPS	SEDACIJA	KVS	ANTIOL.
flufenazin	++++	+	+	+
klozepin	+	++++	++++	++++
kvetiapin	+	++	++	+
olanzepin	++	++	++	++
promazin	+++	++++	++++	+++
risperidon	++	+	++	+

EPS: ekstrapiramidalna simptomatika, KVS-kardiovaskularni sistem; + šibek, ++ zmeren, +++ zmerno izrazit, ++++ zelo izrazit učinek.

Znaki zastrupitve

Že terapevtski odmerki povzročajo razmeroma značilne neželene škodljive učinke, kar deloma velja tudi za zmerno prekomerno odmerjanje (16). Veliko pacientov pri zastrupitvah z antipsihotiki ostane asimptomatskih oziroma razvijejo sedacijo v 1 do 2 urah (15).

Osrednji živčni sistem (CŽS): sedacija je najbolj pogost učinek antipsihotikov pri prekomernem odmerjanju. Stopnja tveganja za depresijo CŽS je odvisna od zaužite količine zdravila (17). Značilne so različne stopnje motnje zavesti od somnolence do kome, katera poveča nevarnost za zastoj dihanja (15). Ekstrapiramidalni znaki (distonija, akatezija, parkinsonizem) večinoma niso odvisni od odmerka in so lahko prisotni tudi pri terapevtskih odmerkih (16). Za distonijo so značilna podaljšana nehotena mišična krčenja, ki se kažejo v enostranski zakrčenosti vratnih mišic (tortikolitis), z obračanjem oči navzgor ter nenavadno držo udov (opistotonus) (15). Pojavi se v nekaj urah do nekaj dneh. Bolj ogroženi so mlajši moški in le redko ogroža življenje (7). Akatezija (nemir) je zelo pogosta motnja in ni odvisna od spola ter starosti bolnika. Opazimo motorični nemir (nesposobnost mirnega sedenja), bolnik ima občutek napetosti (siljenje h gibanju) (18). Parkinsonizem je posledica antagonizma na postsinaptične D_2 receptorje v striatumu, zlasti so k temu nagnjene starejše ženske (7). Opazimo motnjo mišičnega tonusa (navadno generalizirano

rigidnost, zelo redko hipotonijo) in motnje gibanja (bradikinezijo, akinezijo) (18). Pri zastrupitvah lahko pride do motenj termoregulacije. Telesna temperatura je pri blagih zastrupitvah večinoma zmanjšana, medtem ko pride pri hudih do povišanja temperature in sočasnega zmanjšane znojenja (16). Antipsihotiki imajo sposobnost, da znižajo prag za epileptične napade. Največje tveganje napadov po prevelikem odmerku se pojavi pri klopazinu (17).

Kardiovaskularni sistem (KVS): najpogostejši kardiotoksični učinki so hipotenzija, tahikardija in podaljšanje QT intervala. Pogostejše jih povzročajo atipični antipsihotiki in so sorazmerni zaužitemu odmerku zdravila (17). Hipotenzija je posledica zmanjšane tonusa simpatikusa (blokada α_1 adenoreceptorjev) (18), medtem ko blokada muskarinskih receptorjev povzroča tahikardijo. Značilne so spremembe v elektrokardiogramu (EKG), zlasti podaljšanje QT intervala in razširjen kompleks QRS (17). Zvečano je tveganje za nastanek motenj srčnega ritma, zlasti nevarnih ventrikularnih tahikardij. EKG spremembe so najbolj izražene 10 do 15 ur po zaužitju, zato je potrebno sprva asimptomatske bolnike opazovati najmanj 6 ur po zaužitju, simptomatske pa najmanj 24 ur oziroma dokler so simptomi prisotni (16).

Drugi učinki: najpogostejši so antiholinergični učinki (suhe sluznice in koža, tahikardija, zastoj seča) (15). Pri hudih zastrupitvah so zenice ozke in slabo reaktivne (mioza), medtem ko je midriaza pogostejša pri antipsihotikih, ki imajo močno izražene antiholinergične učinke (klorpromazin) (16).

Diagnoza in laboratorijske preiskave

Diagnoza zastrupitve z antipsihotikom temelji na natančnem zbiranju podatkov (o zaužitju zdravil, embalaži, ostanku zdravil, informacij lečečega zdravnika ali psihiatra) skupaj s kliničnimi znaki. Ob sprejemu bolniku vedno odvzamemo vzorce krvi in urina za morebitno toksikološko analizo, vendar ima le ta omejeno uporabo, saj je razmeroma zapletena in zamudna, zato se ne uporablja v vsakdanji praksi. Analizo opravimo, kadar sumimo na kombinirano zastrupitev (16).

Zdravljenje

Pri osebah, ki so zaužile prekomerni odmerek antipsihotikov, moramo takoj oceniti resnost kliničnih znakov (stopnja zavesti, krvni tlak in srčni ritem) in jih obdržati na opazovanju

najmanj 6 ur od zaužitja zdravila, zaradi pojavov potencialnih kliničnih znakov. Pri hudih zastrupitvah se mora vedno upoštevati možnost, da so bolniki vzeli več zdravil hkrati. Prva in najpomembnejša naloga je vzpostavitev in vzdrževanje vitalnih funkcij (vzpostavitev in vzdrževanje bolnikovih dihalnih poti, zagotavljanjem ustrezne nasičenosti s kisikom in ventilacije ter spremljanje in podpora kardiovaskularnega sistema) (15). Zdravljenje poteka simptomatsko, specifičnega antidota ni (16).

Dekontaminacija: pomembno je zmanjšati absorpcijo antipsihotika (15). Lavažo želodca napravimo, če je minilo manj kot ena ura od zaužitja zdravil (17) ter predno se pojavijo klinični znaki (16). V primeru, da je že zmanjšanja stopnja zavesti, moramo najprej zaščititi dihalne poti, zaradi nevarnosti aspiracije. Smiselna je tudi uporaba aktivnega oglja (odmerek 1g/kg oz 50 do 100g za odraslo osebo) (15) in salinčnega odvajala (16).

Zdravljenje kardiovaskularnih zapletov: Če so prisotne spremembe v EKG je potrebno preveriti koncentracijo elektrolitov v krvi ter korigirati acidobazično neravnovesje, posebno hipokaliemijo, ki lahko povzroči disaritmijo. Huda hipotenzija lahko privede do šoka. Zdravimo jo z infuzijami tekočin in noradrenalinom (19) (adrenalin je zaradi aritmogenosti kontraindiciran) (16). V primeru sprememb v QRS in QT intervala je pomembno opazovanje bolnika, dokler simptomi ne izzvenijo. Natrijev bikarbonat je učinkovit pri zastrupitvah z antipsihotiki, ki povzročajo širok kompleks QRS in ventrikularno disaritmijo (7).

Zdravljenje nevrotoksičnih zapletov: Ekstrapiramidalni simptomi so redko življenjsko ogrožajoči (15), vendar onemogočajo varno in učinkovito lavažo želodca ter so vzrok številnim drugim zapletom. Hude izražene simptome zdravimo z antiholinergiki (biperiden) ali benzodiazepini (16). Epileptični napadi so redki pri zastrupitvah, vendar jih v primeru pojava zdravimo z diazepamom. Če le ti vztrajajo, bolniku intravensko apliciramo fenobarbital (17).

1.3 ANTIDEPRESIVI

Antidepresivi so zdravila za terapijo zmernih do hudih epizod depresije, ki je v svetovnem merilu ena najpogostejših psihiatričnih motenj z visokim bremenom bolezni. Glede na mehanizem delovanja jih razdelimo v več skupin, katere glavne skupine predstavljajo selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), neselektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), noradrenergični in selektivni serotoninergični antidepresivi (NaSSA) ter triciklični antidepresivi (TCA) (20). Najpogosteje ambulantno predpisani antidepresivi izhajajo iz skupine SSRI (12).

Mehanizem delovanja

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) delujejo selektivno zaviralno na serotoninski prenašalec, ki omogoča ponovni privzem kar 90 % sproščenega serotonina v sinaptični špranji, kar ima za posledico povečano količino serotonina. Podobno delovanje kot SSRI imajo tudi **neselektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)**, vendar zavirajo privzem tako serotonina kot noradrenalina. **Noradrenergični in selektivni serotoninergični antidepresivi (NaSSA)** so novejša skupina antidepresivov, z zaviralnim delovanjem na α_1 in α_2 adrenergične receptorje ter na vse vrste serotoninergičnih receptorjev. S tem povečajo sproščanje noradrenalina in serotonina. **Triciklični antidepresivi (TCA)** preprečujejo ponovni privzem kateholaminov in serotonina v živčnih celicah ter s tem potencirajo adrenergično in serotoninergično aktivnost (1, 11).

Farmakokinetika

Farmakokinetične lastnosti izbranih antidepresivov so predstavljene v preglednici IV. Antidepresivi so lipofilne učinkovine, zato dobro prehajajo krvno-možgansko pregrado (12). Dobro se absorbirajo iz prebavil, vendar se pri prekomernih odmerkih TCA izrazijo antiholinergični učinki, zato je absorpcija upočasnjena (21). Porazdelitveni prostor je velik, dobro se vežejo na plazemske beljakovine, razpolovne plazemske dobe so razmeroma dolge (21, 6). Metabolizem je glavna pot eliminacije, poteka z jetrnim izoencimskim sistemom citokrom P450 (CYP). Pri tem se pri nekaterih antidepresivih tvorijo klinično pomembni metaboliti (12).

Preglednica IV: Pregled bistvenih farmakokinetičnih parametrov izbranih antidepresivov (12, 14, 20, 29).

Učinkovina	F (%)	Vrh učinka (h)	t/2 (h)	Aktivni metaboliti	V _d (L/kg)	Vezava na plazemske proteine (%)
SSRI						
citalopram	≥80	2-4	33-37	ne	12-15	80
escitalopram	80	5	22-32	ne	19	56
fluoksetin	95	4-8	24-144	da	14-100	94
paroksetin	NP	5-7	3-44	ne	8-28	95
setralin	98	5-8	24	ne	20	99
SNRI						
venlafaksin	50	2	3-4	da	6-7	90
NaSSA						
mirtazapin	50	2	20-44	ne	?	85
TCA						
amitriptilin	30-60	2-12	10-50	da	?	90-97

F: biološka uporabnost, t/2: biološka razpolovna doba, V_d: volumen porazdelitve, ? ni poznan

Toksičnost

Toksični učinki so posledica delovanja antidepresivov na različne receptorje. V ospredju so antiholinergični, kardiotoksični in nevrotoksični učinki. Najbolj toksične učinkovine so TCA z ozkim terapevtskim oknom, sledijo jim SNRI. Varnejše učinkovine pri zastrupitvah so SSRI, medtem ko je najmanj toksičen mirtazapin (NaSSA). Kardiotoksičnost je posledica blokade natrijevih kanalčkov, medtem ko blokada α -adenoreceptorjev vodi v hipotenzijo (22).

Znaki zastrupitve

Akutni znaki zastrupitev s **SSRI**, **SNRI** in **NaSSA** vključujejo slabost, bruhanje, omotico, zamegljen vid, depresijo CŽS (od somnolence do kome), ataksijo, epileptične napade, blago hipotenzijo in sinusno tahikardijo. V redkih primerih pride do razširitve kompleksa QRS, podaljšanja QT intervala in odpovedi dihanja. Zastrupitve so redko življenjsko ogrožujoče, verjetnejše so v kombinaciji z drugimi zaviralci CŽS. Smrt je navadno posledica dihalne odpovedi. V primeru kombinacije SSRI z zdravili, ki imajo serotonergične učinke, lahko povzroči življenjsko nevaren serotoninski sindrom (nemir, zvišana telesna temperatura, rhabdomioliza, potenje, ledvična odpoved) (7, 22). SSRI in SNRI ne povzročajo holineričnih učinkov. SNRI lahko povzročijo hipertermijo in hepatotoksičnost (7).

Pri zastrupitvah s **TCA** se znaki razvijejo v roku štirih ur. TCA povzročajo vse stopnje motne zavesti od zaspanosti do kome, konvulzije, depresijo dihalnega centra ter

antiholinergični sindrom, ki se kaže kot suha usta, zamegljen vid, sinusna tahikardija, sedacija, zmedenost in široke zenice (21). Kardiotoksičnost se izraža s prezgodnjim srčnim utripom, podaljšanjem dobe QRS in QT ter v hudih oblikah z bradikardijo in zmanjšanjem kontraktilnosti srčne mišice, kar lahko vodi v kardiogeni šok. Hipotenzija je posledica zaviralnega učinka na α -adenoreceptorje (7, 21, 22).

Diagnostika in laboratorijske preiskave

Diagnoza temelji na anamnestičnih podatkih (informacije s strani zastrupljenca, sorodnika, izbranega zdravnika, ostanki zdravil ali njihova embalaža) in klinični sliki (motnje zavesti, krči in široki kompleksi QRS). Hitra toksikološka analitika navadno ni mogoča, poleg tega klinična slika ni sorazmerna serumskim koncentracijam. Zaradi možnosti kombiniranih zastrupitev ali zastrupitev s sodnomedicinskim značajem moramo v vsakem primeru odvzeti in pravilno shraniti vzorce krvi, urina in želodčnega izpirka (4, 21).

Zdravljenje

Zdravljenje zastrupitev je simptomatsko, specifičnega antidota ni. Najpomembnejša naloga je vzpostaviti in vzdrževati vitalne funkcije. Po potrebi zastrupljenca intubiramo in umetno ventiliramo. Bolnike zastrupljene s TCA, ki ob sprejemu ne kažejo znakov zastrupitev, je potrebno spremljati najmanj 6h, saj se le ti lahko pojavijo zakasnelo in nenadoma.

Dekontaminacija: absorpcijo zmanjšamo z aplikacijo aktivnega oglja v odmerku 1g/kg telesne mase skupaj s salinичnim odvajalom. V primeru zastrupitev s TCA, je dekontaminacija smiselna tudi po več kot eni uri po zaužitju zdravil, zaradi upočasnjenega praznjenja želodca (antiholinergični učinki) (7). Pri zaužitju večjih količin antidepresivov izpraznimo želodec (21).

Zdravljenje kardiovaskularnih zapletov: poteka simptomatsko. Najprej je potrebno korigirati morebitno acidozo, elektrolitsko neravnovesje ter hipoglikemijo (22). Hipotenzijo zdravimo z infuzijo tekočin, podaljšan kompleks QRS pa z natrijevim bikarbonatom (21). V primeru pojavov motenj v delovanju srca je potrebno zastrupljenca opazovati vsaj 12 ur oziroma do odsotnosti znakov (22).

Zdravljenje nevroloških zapletov: krče in mišično rigidnost (serotoninski sindrom), ki je delno odgovorna za hipertermijo zdravimo z benzodiazepini (diazepam) (22).

1.4 ANTIEPILEPTIKI

Antiepileptiki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije, kronične motnje, pri kateri se zaradi nenadne nepravilne dejavnosti možganskih nevronov pojavljajo epileptični napadi (23). Gre za zelo raznoliko skupino zdravil iz različnih razredov (barbiturati, benzodiazepini, derivati karboksamida in prostih maščobnih kislin ter drugi antiepileptiki). Delimo jih na 1. generacijo (fenobarbital, karbamazepin, valprojska kislina, klonazepam) in na 2. generacijo (gabapentin, lamotrigin, levetiracetam) (6).

Mehanizem delovanja

Antiepileptiki imajo različne mehanizme delovanja, vendar so še slabo raziskani. Najpomembnejši so: blokiranje napetostno odvisnih ionskih kanalov (Na^+ in Ca^{2+} kanali), povečanje aktivnosti inhibitornega gabanergičnega sistema in zmanjšanje aktivnosti ekscitatornega glutamatnega sistema. Le en mehanizem delovanja ni odgovoren za vse učinke posameznega antiepileptičnega zdravila (6).

Fenobarbital: ima alosterični učinek na GABA_A receptor in podaljša odprtje kloridnega kanala. Poleg tega blokira napetostno odvisne natrijeve kanale in ima zaviralni učinek na glutamatnih receptorjih (24).

Karbamazepin, valprojska kislina in lamotrigin: njihov glavni mehanizem delovanja je preprečevanje ponavljajočega se proženja od natrija odvisnih akcijskih potencialov v depolariziranih nevronih z blokado napetostno odvisnih natrijevih kanalčkov. Poleg tega karbamazepin in lamotrigin zmanjšujeta sproščanja glutamata ter stabilizirata membrane nevronov, valprojska kislina pa zvišuje nivo gama-aminomaslene kisline (GABA) z inhibicijo GABA transferaze (6, 24).

Levetiracetam: mehanizem delovanja še ni popolnoma pojasnjen. Antiepileptično delovanje je bilo odkrito naključno v živalskih modelih. Ima majhen ali odsoten učinek na že znane tarče (ionske kanale in gabanergični sistem) (6).

Farmakokinetika

Farmakokinetične lastnosti izbranih antiepileptikov so zbrane v preglednici V.

Fenobarbital je šibka kislina, s počasno, a skoraj popolno absorpcijo in z dobro porazdelitvijo v CZS. Njen razpolovni čas je zelo dolg (2 do 6 dni). Metabolizem poteka v jetrih s hidroksilacijo ter je močan induktor jetrnih encimov CYP3A4 in uridin difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT), kar vpliva na plazemsko koncentracijo mnogih sočasno uporabljenih zdravil (11).

Karbamazepin je lipofilna učinkovina s počasno in nepredvidljivo absorpcijo ter hitro distribucijo v vseh tkivih. Metabolizira se predvsem z jetrnim citokrom P450 ter je močan induktor jetrnih encimov (7).

Lamotrignin in levetiracetam se iz črevesja absorbirata hitro in skoraj popolnoma ter nimata pomembne presnove prvega prehoda. Lamotrignin se presnavlja z encimom UDP-glukuronil-transferaza. Na razpolovni čas lamotrigina močno vplivajo sočasno uporabljena zdravila. Sočasno uporabljeno zdravilo, ki inducira glukorinidacijo (karbamazepin, fenitoin) skrajša razpolovni čas na približno 14 ur, sočasna uporaba valproata pa ga podaljša na približno 70 ur (11, 25).

Valprojska kislina se hitro in v celoti absorbira iz črevesja ter se močno veže na plazemske proteine. Izloča se predvsem s sečem po presnavljanju z betaoksidacijo in s konjugacijo z glukuronsko kislino. Nima induksijskega učinka na citokrom P450 (11).

Preglednica V: Pregled bistvenih farmakokinetičnih parametrov izbranih antiepileptikov (7, 23, 24, 27, 29, 51).

Učinkovina	F (%)	Vrh učinka (h)	t/2 (h)	Aktivni metaboliti	V _d (L/kg)	Vezava na plazemske proteine (%)
fenobarbital	80-100		46-136	ne	0,6	50
karbamazepi	75-85	3-24	12	da	0,8-1,8	75
lamotrignin	90-100	2,5	25	ne	1-2	40-50
levetiracetam	90-100	1-2	7-10	ne	0,7	10
valprojska kislina	100	1-24	8-20	da	0,1-0,5	90-95

F: biološka uporabnost, t/2: biološka razpolovna doba, V_d: volumen porazdelitve

Toksičnost

Antiepileptiki imajo ozko terapevtsko okno, zato se kot potencialno toksični odmerki štejejo vsi odmerki nad priporočenim terapevtskim odmerkom. Toksikokinetični procesi potekajo počasi, kar je potrebno upoštevati pri zdravljenju (26). Antiepileptiki povzročajo nevrotoksične in kardiotoksične učinke, ki se lahko pojavijo že pri terapevtskih odmerkih (27). Kronične zastrupitve z valprojsko kislino se izrazijo tudi s hepatotoksičnostjo (28).

Znaki zastrupitve

Znaki zastrupitve s **fenobarbitalom** so zaspanost, dizartrijska, ataksija, nistagmus, tahikardija in hipotenzija. Pri hujši zastrupitvi lahko pride do kome in kardiovaskularnega kolapsa (29).

Karbamazepin povzroča antiholinergične učinke (suha usta, sinusna tahikardija, retencija urina). Znaki blage zastrupitve so ataksija, nistagmus, oftalmoplegija, distonija in midriaza. Lahko se pojavijo ileus, hiponatremija in hipotenzija. Pri hudih zastrupitvah se pojavijo hipertermija, epileptični krči, mioklonus, elektrolitsko neravnovesje, koma in zastoj dihanja. Redko pride do podaljšanja ORS in QTC intervala. Ob okrevanju so možne halucinacije. Po akutnem prevelikem odmerjanju se lahko znaki zastrupitve izrazijo šele po nekaj urah, zaradi upočasnjenega praznjenja želodca in posledično podaljšane absorpcije (28, 29).

Pri **Lamotriginu** so v ospredju nevrološki znaki, kot so ataksija, nistagmus, motnje zavesti in koma. Lahko se pojavijo epileptični napadi, podaljšanje QRS, gastrointestinalni simptomi in redko respiratorna depresija (7, 28).

Pri zastrupitvah z **levetiracetamom** se pojavljajo motnje zavesti, koma, agitacija, zamegljen vid, ataksija in zavrtje dihalnega centra. Nistagmus je odsoten. Znaki so lahko prisotni do 24 ur (7, 28).

Valprojska kislina pogosto povzroča prebavne motnje, depresijo CŽS (zmedenost, somnolenca, koma, dihalno odpoved). Občasno se pojavi hipotenzija, tahikardija, mioza, hipertermija in paradoksnii epileptični krči. Prehodno se lahko povečajo ravni transaminaz in pride do hiperamonijemije z encefalopatijo ob normalnem delovanju jeter. Hude zastrupitve povzročajo metabolno acidozo, možganski ali pljučni edem (7, 28).

Diagnostika in laboratorijske preiskave

Diagnozo zastrupitev z antiepileptiki postavimo na osnovi anamnestičnih oziroma heteroanamnestičnih podatkov o zaužitju tovrstnih zdravil (26). Pri tem nam pomagajo izraženi klinični znaki (zaviralni učinki na CŽS) ter laboratorijska analiza krvi in urina (elektroliti, amonijak, jetrne transaminaze, itd.) (29). Barbiturate (fenobarbital) lahko kvantitativno dokažemo s hitrim in enostavnim urinskim testom (26). Toksikološka analiza krvi in urina ima omejeno uporabo, vendar je priporočeno določiti koncentracijo karbamazepina pri vseh primerih suma na zastrupitev. Zaradi zakasnele absorpcije je potrebno meriti koncentracijo v serumu vsake 4 do 6h, dokler ne pride do izrazitega padca koncentracije karbamazepina (7).

Zdravljenje

Zastrupitve z antiepileptiki povzročajo večjo stopnjo obolevnosti v primerjavi z drugimi zdravili z delovanjem na osrednje živčevje ter v mnogih primerih zahtevajo intenzivno pomoč ter podaljšano bivanje v bolnišnici (30). Pripravljeni moramo biti na hitro ukrepanje, saj je zelo pogost pojav krčev, zato moramo bolniku čim hitreje vstaviti venski kanal, za hitro aplikacijo zdravil ter napraviti dekontaminacijo prebavil. Vse zastrupitve z antiepileptiki zdravimo simptomatsko, specifičnega antidota ni (26). Pomembno je vzdrževanje vitalnih funkcij in v primeru dihalne stiske umetno predihavanje bolnika (30). Simptomatsko zdravljenje zastrupitev z valprojsko kislino vključuje tudi korelacijo elektrolitov in presnovnih motenj (28).

Dekontaminacija: pomembna je učinkovita dekontaminacija prebavil z aktivnim ogljem. Pri karbamazepinu moramo zastrupljencu dati ponavljajoče odmerke aktivnega oglja, s čimer preprečimo enterohepatično kroženje (28) in v primeru neobvladljivih motenj srčnega ritma je za pospešitev izločanja inducirana hemoperfuzija (26). Pri hudi zastrupitvi z valprojsko kislino lahko uporabimo hemodializo, ki prepreči možganski edem in dolgotrajno komo (30) ter hkrati korigira tudi acidobazične in elektrolitske motnje (26).

Zdravljenje kardiovaskularnih zapletov: zaradi možnosti pojava sprememb v delovanju srca in podaljšanja QRS in QTs intervala je potrebno spremljati elektrokardiogram (EKG). Pri podaljšanju QRS intervala nad 10s je priporočena uporaba natrijevega bikarbonata (27).

Zdravljenje nevrotoksičnih zapletov: epileptične krče zdravimo z benzodiazepini (diazepam, lorazepam) v kontinuiranih odmerkih, do prekinitve napadov. V primeru, da se krči ne prekinejo, apliciramo še fenobarbital (26). Pri hudih zastrupitvah z valprojsko kislino, z izraženim zaviralnim učinkom na CŽS se uporablja nalokson, ki poveča vzburljenje (29).

2. NAMEN DELA

Zastrupitve z zdravili z delovanjem na osrednje živčevje so najpogostejši vzrok namernih zastrupitev odraslih v Sloveniji. V več kot polovici primerov zastrupitev bolniki zaužijejo več različnih zdravil hkrati ali zdravila skupaj z etanolom, prepovedanimi drogami, kemikalijami itn., zato je vrednotenje kliničnih slik in zdravljenje zastrupitev s posameznimi zdravili zelo težko.

Namen naše magistrske naloge je analizirati zastrupitve odraslih bolnikov, ki so zaužili le eno učinkovino (v nadaljevanju mono zastrupitev) z delovanjem na osrednje živčevje od leta 2011 do 2013. Pri tem se bomo osredotočili le na skupine učinkovin, ki prevladujejo pri zastrupitvah (BDZ in BDZ sorodne učinkovine, antipsihotike, antidepresive in antiepileptike).

Naš namen je raziskati skupno število mono zastrupitev med leti 2011 in 2013, število zastrupitev med posameznimi skupinami učinkovin, ugotoviti pogostost mono zastrupitev po spolu in namenu zastrupitev. Izvedeti želimo ali prevladujejo ženske ali moški, namerne ali nenamerne zastrupitve.

V raziskavi se bomo osredotočili na klinično sliko zastrupljenцев ter poskušali poiskati pomembne razlike v klinični sliki in zdravljenju zastrupitev s posameznimi skupinami učinkovin oziroma znotraj posameznih skupin.

Na koncu bomo izbrali najbolj karakteristične primere zastrupitev s predstavnikom iz posamezne skupine učinkovin in jih podrobneje razčlenili z namenom ovrednotenja kliničnih znakov in poteka zdravljenja.

3. METODE DELA

Pri izvedbi raziskave smo se držali Kodeksa o varovanju osebnih podatkov, Zakona o varstvu osebnih podatkov (Uradni list RS, št. 94/07) in načel Helsinško-Tokijske deklaracije.

3.1 Preiskovanci

V raziskavo smo vključili osebe, starejše od 16 let, ki so bile obravnavane v internističnih ambulantah prve pomoči (IPP) v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana med 01.01.2011 in 31.12.2013.

Internistična prva pomoč (IPP) je specialistična služba, namenjena nujnim bolnikom s področja interne medicine. To so tisti bolniki, ki zaradi akutno nastale bolezni ali pa poslabšanja kronične bolezni potrebujejo takojšnjo obravnavo v bolnišnici, saj jim drugače v kratkem grozi invalidnost ali smrt (31).

V UKC Ljubljana na oddelku za IPP je bilo v letu 2011 obravnavanih 22.937 bolnikov, v letu 2012 23.086 bolnikov in leta 2013 23.334 bolnikov. Med vsemi bolniki, smo izbrali tiste, ki so bili obravnavani zaradi zastрупitev z zdravili ter v nadaljevanju tiste, ki so se zastрупili le z eno učinkovino iz skupine BDZ in BDZ sorodne učinkovine, antipsihotiki, antidepresivi ali antiepileptiki.

3.2 Zbiranje podatkov

Center za zastрупitve Interne klinike UKC Ljubljana vodi Register zastрупitev Republike Slovenije, ki vključuje vse zastрупitve in predstavlja pomembno osnovo za preventivno in izobraževalno dejavnost na državni ravni (31). V Registru so bili že zbrani podatki o zastрупitvah z zdravili v letih 2011 in 2012 (66), medtem ko smo morali podatke za leto 2013 še pridobiti in jih vnesti v Register zastрупitev.

Vsak sprejem bolnika v urgentno internistično ambulanto se zabeleži v zato namenjeno knjigo, kjer se zavedejo osebni podatki bolnika, diagnoze s strani napotnega zdravnika ter odpustne diagnoze, ki so bile ugotovljene med pregledom in zdravljenjem v ambulanti.

Pregledali smo knjige med 01.01.2013 in 31.12.2013 ter pridobili osebne podatke in datum zastrupitve vseh bolnikov, zastrupljenih z zdravili. V nadaljevanju smo v bolnišničnem informacijskem sistemu Hipokrat za vse te bolnike pridobili celoten popis bolezni (anamneza, status, preiskave, laboratorijske vrednosti, terapija, odpustne diagnoze). Na podlagi pridobljenih podatkov smo izpolnili obrazec Prijava zastrupitve in ga s posebnim računalniškim programom vnesli v Register zastrupitev Republike Slovenije. Spletni program, v katerega vnesemo prijavo zastrupitve, je sestavljen iz sedmih delov, zato je vnos opisnih podatkov iz obrazca potrebno ustrezno razvrstiti pod posamezne kategorije.

Sestavni deli:

- 1) vhodne informacije,
- 2) zastrupljenec (ime in priimek, starost ter spol),
- 3) mesto, čas in okoliščine zastrupitve (lokacija zastrupitve, regija, trajanje in okoliščine zastrupitve),
- 4) klinična slika (simptomi in znaki, resnost ter izid zastrupitve),
- 5) povzročitelj zastrupitve (povzročitelj, način vnosa v telo in količina),
- 6) zdravljenje (toksikološka analitika, opravljen posvet s toksikologom, dekontaminacija ali eliminacija, uporaba antidota, simptomatsko zdravljenje, monitoriranje, podporno zdravljenje),
- 7) opombe (dodatne informacije o zastrupitvah).

Iz Registra zastrupitev smo izbrali bolnike, ki so se zastrupili le z enim zdravilom z delovanjem na osrednje živčevje ter med njimi le bolnike, ki so se zastrupili z zdravili iz skupine BDZ in BDZ sorodne učinkovine, antipsihotiki, antidepresivi in antiepileptiki. Ti bolniki so bili izbrani na osnovi anamneze in heteroanamneze ter redko na osnovi toksikološke analize bioloških vzorcev.

3.3 Obdelava podatkov

V raziskavi smo zbrane podatke najprej obdelali s programom MS Excel® in s tem pridobili boljšo preglednost med podatki. Zastrupitve smo razdeli po skupinah učinkovin ter v nadaljevanju po spolu, okoliščinah zastrupitve, kliničnih znakov in simptomih ter zdravljenju zastrupitev. Klinične znake smo vrednotili z 0 (klinični znak je odsoten) in 1 (prisoten klinični znak).

Statistična obdelava podatkov

Za statistično analizo smo uporabljali računalniški program Statistical Package for Social Science (SPSS) 11.5 for Windows (SPSS, Chicago, Illinois, ZDA).

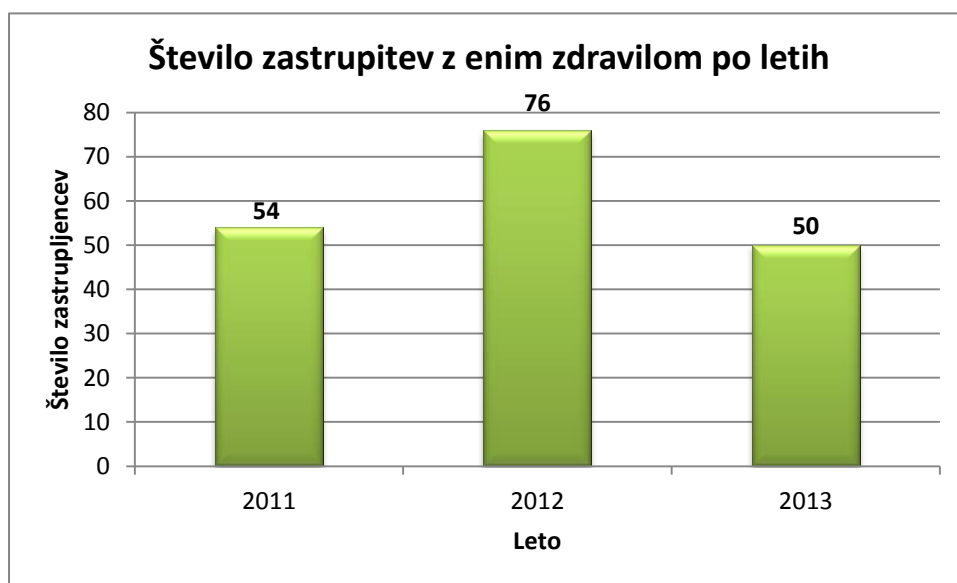
Pri statistični analizi razlik med skupinami učinkovin glede na spola, okoliščin zastrupitve, klinične znake in zdravljenje smo uporabili Kruskal-Wallis in Mann-Whitney U test. Testa sta neparametrična in se uporabljata za ovrednotenje razlik za spremenljivke, ki nimajo normalne porazdelitve. Kruskal-Wallis test se uporablja za primerjanje več neodvisnih vzorcev, ki so enakih ali različnih velikosti ter je ekvivalenten enosmerni analizi variance (ANOVA), medtem ko se Mann-Whitney test uporablja za ugotavljanje značilnih razlik med dvema povprečnima vrednostima za neodvisna vzorca ter predstavlja neparametrični ekvivalent parametričnemu t-testu (32). Pri preizkušanju hipotez smo upoštevali $p < 0,05$ za statistično značilnega.

Bolniki so bili razdeljeni v tri skupine. Prvo skupino so predstavljali bolniki, ki so se zastrepili z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami, drugo bolniki zastrepjeni z antipsihotiki in tretjo bolniki zastrepjeni z antidepresivi, med tem ko bolnikov zastrepjenih z antiepileptiki nismo vključili v statistično analizo zaradi premajhnega vzorca bolnikov ter posledično premajhne statistične moči in netočnosti statistike.

4. REZULTATI

4.1 Analiza mono zastрупitev z zdravili z delovanjem na osrednje živčevje

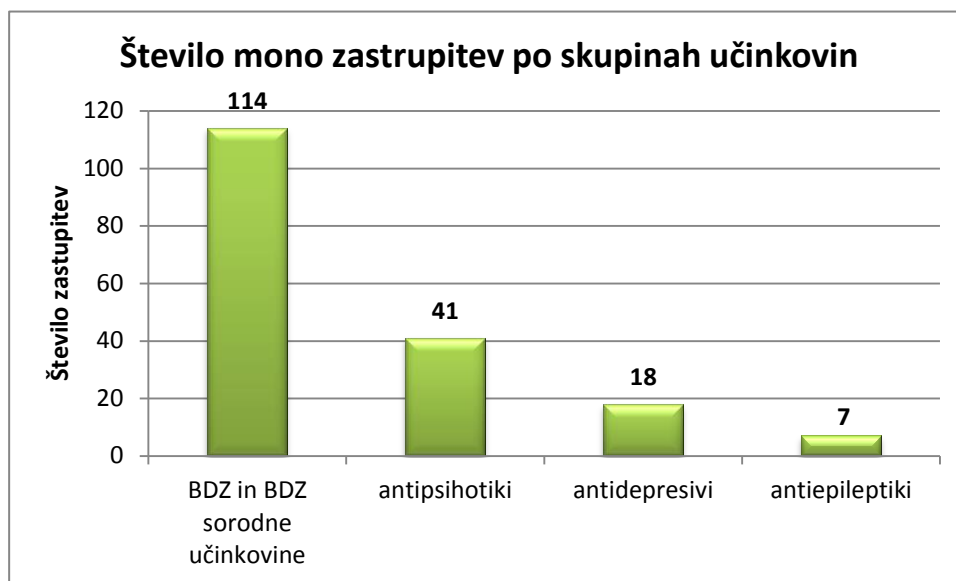
V UKC Ljubljana je bilo na oddelku za IPP med 01.01. 2011 in 31.12.2013 sprejetih 180 bolnikov, ki so se akutno zastрупili z enim zdravilom iz skupine BDZ in BDZ sorodnih učinkovin, antipsihotikov, antidepresivov ali antiepileptikov. Največ mono zastрупitev smo zabeležili v letu 2012 (76 zastрупitev), medtem ko je število mono zastрупitev v letih 2011 in 2013 primerljivo. V letu 2011 smo zabeležili 54 ter v letu 2013 50 mono zastрупitev (Slika 1).



Slika 1: Število zastрупitev z izbranimi zdravili v letih 2011-2013

4.2 Analiza zastрупljenцев po skupinah učinkovin

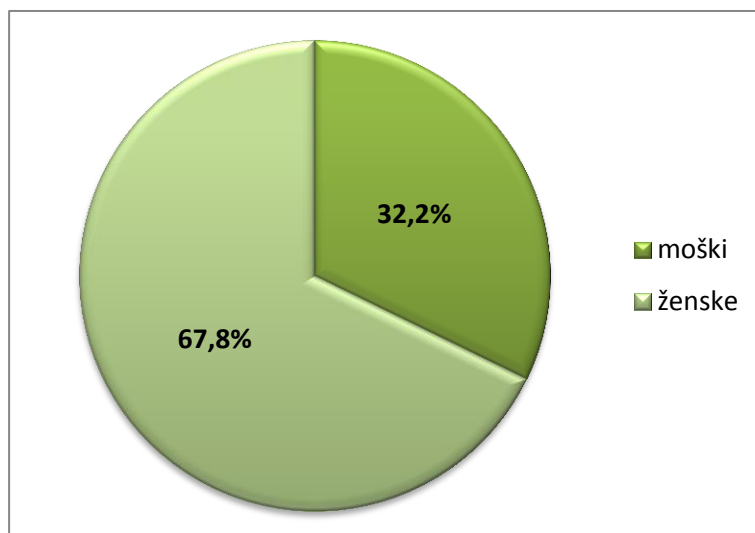
V obdobje 2011-2013 so prevladovali mono zastрупitve z zdravili iz skupine BDZ in BDZ sorodnih učinkovin. Teh je bilo 114 (63,3%) od skupno 180 mono zastрупitev. Sledijo mono zastрупitve z antipsihotiki (41 zastрупitev – 22,7%) in antidepresivi (18 zastрупitev – 10,0%). Najmanj mono zastрупitev je bilo z antiepileptiki (7 zastрупitev – 3,9%).



Slika 2: Število mono zastupitev z izbranimi zdravili z delovanjem na osrednje živčevje po skupinah učinkovin v letih 2011-2013.

4.3 Analiza zastupljenosti po spolu

Pri mono zastupitvah so prevladovali ženske (Slika 3). Teh je bilo 122 (67,8%), medtem ko se je z enim zdravilom zastupilo 58 (32,2 %) moških. Najmlajši zastupljenec je imel 18 let, najstarejši je imel 93 let, povprečna starost zastupljenosti je bila 51,0 let (SD=20,2).



Slika 3: Delež zastupljenosti glede na spol.

Od 114 zastupitev z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami, je bilo 37 (32,5%) moških in 77 (67,5%) žensk (Preglednica VI). Z antipsihotiki se je zastupilo skupaj 41 bolnikov, od teh je bilo 13 (31,7%) moških in 28 (68,3%) žensk, z antidepresivi 18 bolnikov; 7 (38,9%) moških ter 11 (61,1%) žensk in z antiepileptiki 7 bolnikov; 1 (14,3 %) moški in 6 (85,7%) žensk.

Preglednica VI: Zastupitve in statistične razlike glede na spol med posameznimi skupinami učinkovin.

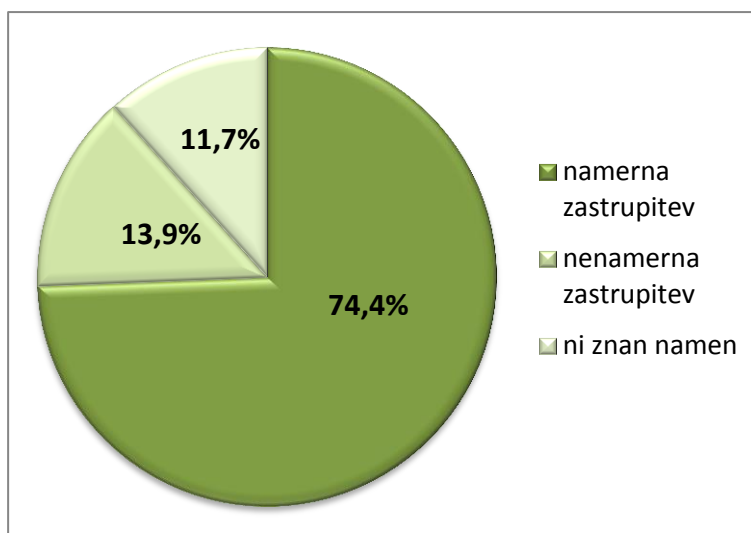
	Moški		Ženske		*p-vrednost
	N	(%)	N	(%)	
BDZ in BDZ sorodne učinkovine (1. Skupina)	37	(32,5%)	77	(67,5%)	<i>p=0,849</i>
Antipsihotiki (2. skupina)	13	(31,7%)	28	(68,3%)	
Antidepresivi (3. Skupina)	7	(38,9%)	11	(61,1%)	
Antiepileptiki (4. Skupina)	1	(14,3%)	6	(85,7%)	
Skupaj	58	(32,2%)	122	(67,8%)	

*določena za prve tri skupine
Statistično pomembna razlika: $p < 0,05$

Med skupinami ni pomembne statistične razlike glede na spol ($p=0,849$). V vseh skupinah so prevladovale ženske bolnice.

4.4 Analiza zastupitev med skupinami učinkovin glede na namen zastupitve

Pri mono zastupitvah z izbranimi zdravili z delovanjem na osrednje živčevje so prevladovale namerne zastupitve (Slika 4). Od 144 zastupitev je bilo 134 (74,4%) namernih, 25 (13,9%) nenamernih zastupitev ter 21 (11,7%) zastupitev, pri katerih namen ni bil poznan.



Slika 4: Delež mono zastupitev z izbranimi zdravili z delovanjem na osrednje živčevje glede na namen zastupitve.

Preglednica VII: Pogostost zastupitev po namenu med posameznimi skupinami učinkovin.

	Namerna zastupitev		Nenamerna zastupitev		Ni poznan namen zastupitve		*p-vrednost
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
BDZ in BDZ sorodne učinkovine (1. Skupina)	81	(71,1%)	19	(16,7%)	14	(12,3%)	<i>p=0,481</i>
Antipsihotiki (2. skupina)	32	(78,0%)	3	(7,0%)	6	(14,6%)	
Antidepresivi (3. Skupina)	15	(83,3%)	2	(11,1%)	1	(5,6%)	
Antiepileptiki (4. Skupina)	6	(85,7%)	1	(14,3%)	0	(0,0%)	
Skupaj	134	(74,4%)	25	(13,9%)	21	11,7%	

*določena za prve tri skupine
Statistično pomembna razlika: $p < 0,05$

Iz Preglednice VII je razvidno, da med vsemi skupinami učinkovin prevladujejo namerne zastupitve. Največji delež namernih zastupitev smo zabeležili pri antiepileptikih (85,7%), sledijo antidepresivi (83,3%), antipsihotiki (78,0%) ter BDZ in BDZ sorodne učinkovine (71,1%). Delež namernih zastupitev je pri vseh skupinah učinkovin zelo visok (nad 70%). Nenamernih zastupitev je bistveno manj. S statistično analizo nismo zabeležili statistično pomembne razlike ($p=0,481$) med posameznimi skupinami učinkovin.

4.5 Analiza zastrupitev med skupinami učinkovin glede na izražene klinične znake

V raziskavi smo podrobneje analizirali pogostost izražanja kliničnih znakov pri zastrupljenih med posameznimi skupinami učinkovin in rezultate predstavili v Preglednici VIII. Klinične znake smo razporedili po organskih sistemih. Najpogosteje se izražajo klinični znaki na živčnem sistemu, predvsem motnja zavesti. Somnolenca je bila prisotna pri 65,8% (SD=4,3) zastrupljenih.

Preglednica VIII: Pogostost izražanja kliničnih znakov med posameznimi skupinami učinkovin.

	BDZ in BDZ sorodne učinkovine (1. skupina) N=114		Antipsihotiki (2. Skupina) N=41		Antidepresivi (3. skupina) N=18		Antiepileptiki (4. skupina) N=7		*p-vrednost
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
brez simptomov	7	(6,1)	2	(4,9)	2	(11,1)	0	(0,0)	0,658
Živčni sistem									
koma	23	(20,2)	5	(12,2)	1	(5,6)	1	(14,3)	0,205
somnolenca	74	(64,9)	27	(65,9)	11	(61,1)	5	(71,4)	0,939
zmedenost	16	(14,0)	2	(4,9)	1	(5,6)	1	(14,3)	0,205
nemir in agitiranost	7	(6,1)	7	(17,1)	2	(11,1)	1	(14,3)	0,113
halucinacije	0	(0,0)	2	(4,9)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,039 [#]
epileptični krči	1	(0,9)	2	(4,9)	0	(0,0)	1	(14,3)	0,205
ekstrapiramidni znaki	0	(0,0)	2	(4,9)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,039 [#]
tremor	2	(1,8)	0	(0,0)	2	(11,1)	0	(0,0)	0,027 ^{###/###}
dizartrija	3	(2,6)	3	(7,3)	0	(0,0)	3	(42,9)	0,261
ataksija	7	(6,1)	0	(0,0)	1	(5,6)	2	(28,6)	0,272
vrtočlavlavica in omotica	7	(6,1)	3	(7,3)	3	(16,7)	1	(14,3)	0,291
GIT									
slabost	1	(0,9)	2	(4,9)	5	(27,8)	2	(28,6)	0,000 ^{###/###}
bruhanje	5	(4,4)	4	(9,8)	3	(16,7)	2	(28,6)	0,118
driska	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(5,6)	0	(0,0)	0,013 ^{##}
bolečine v trebuhi	0	(0,0)	1	(2,4)	2	(11,1)	0	(0,0)	0,003 ^{##}
Kardiovaskularni sistem									
hipotenzija	9	(7,9)	3	(7,3)	1	(5,6)	2	(28,6)	0,940

hipertenzija	8 (7,0)	7 (17,1)	5 (27,8)	0 (0,0)	0,017 ^{##}
sinusna bradikardija	9 (7,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (42,9)	0,087
sinusna tahikardija	16 (14,0)	16 (39,0)	6 (33,3)	0 (0,0)	0,002 ^{##/##}
podaljšanje QT in QRS intervala	3 (2,6)	3 (7,3)	0 (0,0)	2 (28,6)	0,261
sprememba ST spojnice in vala T	1 (0,9)	1 (2,4)	1 (5,6)	0 (0,0)	0,343
AV blok	1 (0,9)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,646
zastoj srca	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
šok	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1,000
Respiratorni sistem					
hipoventilacija, respiratorna insuficienca	11 (9,6)	5 (12,2)	0 (0,0)	2 (28,6)	0,322
hiperventilacija, tahipneja	3 (2,6)	4 (9,8)	2 (11,1)	0 (0,0)	0,105
zastoj dihanja	2 (1,8)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,805
Lokalni učinek na oči					
mioza	5 (4,4)	4 (9,8)	0 (0,0)	1 (14,3)	0,241
midriaza	2 (1,8)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	0,324
Mišično-skeletni sistem					
rabdomioliza	1 (0,9)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,646
Metabolično ravnovesje					
Hiponatriemija	1 (0,9)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,646
hipokaliemija	9 (7,9)	3 (7,3)	2 (11,1)	1 (14,3)	0,879
hipoglikemija	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,594
metabolna acidoza	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (14,3)	0,200
Sečila					
urinska retencija	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	0,013 ^{##}
Ostalo					
hipotermija	2 (1,8)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (14,3)	0,805
znojenje	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	0,167

*določena za prve tri skupine

Statistično pomembna razlika: p<0,05

Statistično pomembna razlika med prvo in drugo skupino: #

Statistična razlika med prvo in tretjo skupino: ##

Statistična razlika med drugo in tretjo skupino: ###

BDZ in BDZ sorodne učinkovine: najpogostejši izraženi klinični znaki so somnolenca (64,9%), koma (20,2%), zmedenost (14,0%), sinusna tahikardija (14,0%), hipoventilacija in respiratorna insuficienca (9,6%), hipotenzija (7,9%), hipokalijemija (7,9%), hipertenzija (7,0%), nemir in agitiranost (6,1%), ataksija (6,1%), vrtoglavica in omotica (6,1%). Pri manj kot 5-odstotkih bolnikov se je pojavila mioza, midriaza, bruhanje, dizartrija. Pri 2 bolnikih je prišlo do zastoja dihanja, med tem ko pri nobenem bolniku ni prišlo do zastoja srca.

Antipsihotiki: najpogostejši izraženi klinični znaki so somnolenca (65,9%), sinusna tahikardija (39,0%), nemir in agitiranost (17,1%), hipertenzija (17,1%), koma (12,2%), hipoventilacija in respiratorna insuficienca (12,2%), bruhanje (9,8%), hiperventilacija (9,8%), mioza (9,8%), dizartrija (7,3%), vrtoglavica in omotica (7,3%), podaljšanje QT in QRS intervala (7,3%), hipokaliemija (7,3%). Pri manj kot 5-odstotkih bolnikov se je pojavila zmedenost, halucinacije, epileptični krči, slabost. Ostali klinični znaki so bili redkeje prisotni.

Antidepresivi: najpogostejši izraženi klinični znaki so somnolenca (61,1%), sinusna tahikardija (33,3%), slabost (27,8%), hipertenzija (27,8%), vrtoglavica in omotica (16,7%), bruhanje (16,7%), nemir in agitiranost (11,1%), tremor (11,1%), bolečine v trebuhu (11,1%), hiperventilacija (11,1%), hipokaliemija (11,1%). Pri približno 6-odstotkih bolnikov se je pojavila koma, zmedenost, ataksija, driska, znojenje, hipotenzija, sprememba v ST spojnice in T intervala, midriaza in urinska inkontinenca. Ostali klinični znaki so bili odsotni.

Antiepileptiki: najpogostejši izraženi klinični znaki so somnolenca (71,4%), dizartrija (42,9%), sinusna bradikardija (42,9%), ataksija (28,6%), slabost (28,6%), bruhanje (28,6%), hipotenzija (28,6%), podaljšanje QT in QRS intervala (28,6%), hipoventilacija (28,6%). Pri približno 14-odstotkih bolnikov se je pojavila koma, zmedenost, nemir in agitiranost, epileptični krči, vrtoglavica in omotica, šok, mioza, hipokaliemija, metabolična acidoza, hipotermija. Ostali klinični znaki so bili odsotni.

4.5.1 Statistični pregled razlik v izražanju kliničnih znakov

V raziskavi smo statistično analizirali ali so prisotne razlike v izražanju kliničnih znakov med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami (prva skupina), antipsihotiki (druga skupina) in antidepresivi (tretja skupina) ter v nadaljevanju med katerimi skupinami učinkovin prihaja do razlik.

Razliko, ki je bila statistično pomembna, smo ugotovili pri halucinacijah ($p=0,039$), ekstrapiramidalnih znakih ($p=0,039$), tremorju ($p=0,027$), slabosti ($p=0,000$), driski ($p=0,013$), bolečini v trebuhu ($p=0,003$), hipertenziji ($p=0,017$), sinusni tahikardiji ($p=0,002$) in urinski retenciji ($p=0,013$).

V nadaljevanju smo analizirali statistične razlike s primerjavo prve in druge, druge in tretje ter prve in tretje skupine učinkovin. Med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami ter antipsihotiki smo ugotovili razlike v pogostosti izražanja halucinacij ($p=0,018$), ekstrapiramidalnih znakov ($p=0,018$) in sinusne tahikardije ($p=0,001$). Halucinacije in ekstrapiramidalni znaki so se izrazili samo pri zastrupitvah z antipsihotiki, med tem ko so bili odsotni pri zastrupitvah z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami. Sinusna tahikardija se pogosteje izraža pri zastrupitvah z antipsihotiki v primerjavi z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami. Statistično pomembne razlike med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami in antidepresivi so bile v izražanju tremorja ($p=0,032$), slabosti ($p=0,000$), driske ($p=0,012$), hipertenzije ($p=0,06$), sinusne tahikardije ($p=0,042$) in urinske retencije ($p=0,012$). Omenjeni klinični znaki se pogosteje izražajo pri zastrupitvah z antidepresivi oziroma so pri zastrupitvah z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami odsotni (driska, urinska retencija). Na koncu smo analizirali še razlike med antipsihotiki in antidepresivi. Le te so prisotne v izražanju tremorja ($p=0,031$) in slabosti ($p=0,013$). Tremor je bil odsoten pri zastrupitvah z antipsihotiki, med tem ko je bila slabost pogostejša pri zastrupitvah z antidepresivi.

4.6 Analiza zastupitev med skupinami učinkovin glede na zdravljenje

Analizirali smo bolnike glede na dekontaminacijo prebavil, uporabo antidota in glede na zdravljenje. Rezultate smo prikazali v Preglednici IX.

Aktivno oglje je prejelo 62,0% (SD=11,8) bolnikov. Največji delež uporabe aktivnega oglja smo zabeležili pri antidepresivih (77,8%), sledijo antipsihotiki (57,1%), antiepileptiki (57,1%) ter BDZ in BDZ sorodne učinkovine (50,0%). Odvajalo je prejelo 59,7% (SD=12,9) bolnikov. Najpogosteje so ga prejeli bolniki zastupljeni z antiepileptiki (71,4%) in antidepresivi (66,7%), sledijo bolniki zastupljeni z antipsihotiki (58,5%) in v manjšem številu primerov bolniki zastupljeni z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami (42,1%). Dekontaminacija v obliki izpiranja želodca je manj v uporabi. Zanj so se odločili v 21,6% (SD=9,0) primerih zastupitev in sicer največkrat pri antipsihotikih (34,1%) in najmanjkrat pri antiepileptikih (14,3%).

Antidot flumazenil je prejelo 58 bolnikov (50,9 %) od skupno 114, ki so se zastupili z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami. Pri ostalih skupinah uporabe flumazenila ni bilo (antidepresivi) oziroma je bil uporabljen pri nezavestnih bolnikih v zelo majhnem številu (antipsihotiki – pri dveh bolnikih od skupno 41; antiepileptiki – pri enem bolniku od skupno 7).

Od skupno 144 bolnikov, ki so se zastupili z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami sta dva (1,8%) bolnika potrebovala podporno zdravljenje, 85 (74,6%) bolnikov je prejelo simptomatično zdravljenje in 102 (89,5%) bolnikov je bilo monitoriranih in opazovanih. Za posvet s toksikologom so se odločili pri 34 (29,8%) bolnikih, medtem ko je bilo 33 (28,9%) bolnikov sprejetih v Center za zastupitve v nadaljnjo obravnavo in zdravljenje.

Samo eden od skupno 41 zastupljencev, zastupljenih z antipsihotiki je potreboval podporno zdravljenje, medtem ko je bilo 16 (88,9%) bolnikov simptomatsko zdravljenih in 14 (77,8%) monitoriranih in opazovanih. Za posvet s toksikologom so se odločili pri 18 (43,9%) bolnikih, medtem ko je bilo 16 (39,0%) bolnikov sprejetih v Center za zastupitve v nadaljnjo obravnavo in zdravljenje.

Prav tako kot pri antipsihotikih, je tudi pri antidepresivih samo eden od skupno 18 bolnikov potreboval podporno zdravljenje, medtem ko so simptomatsko zdravili 16

(88,9%) bolnikov, 14 (77,8%) je bilo monitoriranih in opazovanih. Pri 12 (66,7%) bolnikih so opravili posvet s toksikologom in jih prav toliko (12 - 66,7%) bolnikov sprejeli v Center za zastupitve.

Pri zastupitvah z antiepileptiki sta 2 (28,6%) bolnika od skupno 7 potrebovala podporno zdravljenje, 6 (85,7%) bolnikov se je simptomatično zdravilo, prav toliko jih je bilo monitoriranih in opazovanih. Za posvet s toksikologom so se odločili pri 4 (51,1%) bolnikih ter jih prav toliko sprejeli v Center za zastupitve v nadaljnjo obravnavo in zdravljenje.

Preglednica IX : Dekontaminacija in zdravljenje zastupitev po skupinah učinkovin.

	BDZ in BDZ sorodne učinkovine (1. skupina) N=114		Antipsihotiki (2. Skupina) N=41		Antidepresivi (3. skupina) N=18		Antiepileptiki (4. skupina) N=7		*p-vrednost
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Dekontaminacija									
aktivno oglje	57	(50,0)	26	(63,4)	14	(77,8)	4	(57,1)	0,049 ^{###}
odvajalo	48	(42,1)	24	(58,5)	12	(66,7)	5	(71,4)	0,053
izpiranje želodca	18	(15,8)	14	(34,1)	4	(22,2)	1	(14,3)	0,046 [#]
Antidot									
flumazenil	58	(50,9)	2	(4,9)	0	(0,0)	1	(14,3)	0,000 ^{###}
nalokson	2	(1,8)	1	(2,4)	0	(0,0)	0	(0,0)	0,805
Zdravljenje									
podporno zdravljenje	2	(1,8)	1	(2,4)	1	(5,6)	2	(28,6)	0,594
Simptomatično zdravljenje	85	(74,6)	38	(92,7)	16	(88,9)	6	(85,7)	0,028 [#]
Monitoriranje in opazovanje	102	(89,5)	36	(87,8)	14	(77,8)	6	(85,7)	0,371
Posvet s toksikologom	34	(29,8)	18	(43,9)	12	(66,7)	4	(51,1)	0,020 ^{###}
Sprejetje na CZ	33	(28,9)	16	(39,0)	12	(66,7)	4	(57,1)	0,049 ^{###}

*določena za prve tri skupine

Statistično pomembna razlika: $p < 0,05$

Statistično pomembna razlika med prvo in drugo skupino: #

Statistična razlika med prvo in tretjo skupino: ##

Statistična razlika med drugo in tretjo skupino: ###

S statistično analizo smo ugotovili razlike pri dekontaminaciji prebavil z aktivnim ogljem ($p=0,049$) in izpiranjem želodca ($p=0,046$), uporabi antidota flumazenila ($p=0,000$), v simptomatskem zdravljenju ($p=0,028$), posvetu s toksikologom ($p=0,020$) ter pri sprejetju v Center za zastrupitve ($p=0,049$).

Statistično pomembno razliko med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami ter antipsihotiki smo ugotovili pri izpiranju želodca ($p=0,013$), uporabi antidota flumazenila ($p=0,000$) in pri simptomatskem zdravljenju ($p=0,014$). Pri zastrupitvah z antipsihotiki se v primerjavi z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami za dekontaminacijo prebavil v 18,3 % večjem deležu odločijo za izpiranje želodca ter 18,1% pogosteje zdravijo bolnike simptomatsko, medtem ko se antidot flumazenil v večini uporablja samo pri zastrupitvah z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami.

Statistično pomembno razliko med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami ter antidepresivi smo ugotovili pri uporabi aktivnega oglja ($p=0,029$) in flumazenila ($p=0,000$) ter pri posvetu s toksikologom ($p=0,010$) in sprejetju bolnikov v Center za zastrupitve ($p=0,002$). Aktivno oglje se za dekontaminacijo prebavil pogosteje uporablja pri zastrupitvah z antidepresivi (za 27,8%), prav tako se pri njih zdravniki na IPP pogosteje posvetujejo s toksikologom in več bolnikov sprejmejo v CZ. Antidot flumazenil ni bil nikoli uporabljen pri zastrupitvah z antidepresivi.

Med antidepresivi in antipsihotiki nismo ugotovili nobene statistično pomembne razlike.

4.7 Analiza razlik v zastrupitvah znotraj posameznih skupin

4.7.1 BDZ in BDZ sorodne učinkovine

V letih 2011-2013 smo največ zastrupitev zabeležili z BDZ sorodno učinkovino zolpidemom (36). Sledijo zastrupitve z BDZ – alprazolamom (21), diazepamom (15), bromazepamom (15), lorazepamom (8), midazolamom (6), flurazepamom (3), klonazepamom (2), nitazepamom (2), klobatamom (1), medazepamom (1) in oksazepamom (1).

S statistično analizo smo preverili ali so med posameznimi BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami prisotne razlike v izražanju kliničnih znakov pri zastrupitvah. Razdelili smo jih v pet skupin. Prvo skupino so predstavljale zastrupitve z alprazolamom, drugo z bromazepamom, tretjo z diazepamom, četrto z ostalimi BDZ in peto z zolpidemom (BDZ sorodna učinkovina). Ugotovili smo statistične pomembne razlike v izražanju tremorja ($p=0,029$), bradikardije ($p=0,001$), hipokaliemije ($p=0,020$) in hipotermije ($p=0,029$). Pri izražanju ostalih kliničnih znakov nismo zabeležili statistično pomembnih razlik. V nadaljevanju smo preverili med katerimi skupinami je prisotna razlika.

Pri tremorju je bila statistično pomembna razlika ugotovljena med diazepamom in zolpidemom (3. in 5. skupina). Prisoten je bil pri 13% bolnikom zastrupljenih z diazepamom, medtem ko ga nihče zastrupljen z zolpidemom ni imel izraženega.

Pri bradikardiji je bila prisotna razlika med ostalimi BDZ (4. skupina) in alprazolamom (1. skupina.), diazepamom (3. skupina) ter zolpidemom (5. skupina). V vseh primerih je bila bradikardija pogostejša pri ostalih BDZ (4. skupina) in se je izrazila pri 29% zastrupitvah.

Statistično pomembna razlika je pri hipokaliemiji prisotna med bromazepamom (2. skupina) in zolpidemom (5. skupina) ter med diazepamom (3. skupina) in ostalimi BDZ (4. skupina) ter zolpidemom (5. skupina). Pogostejša je bila pri zastrupitvah z bromazepamom in diazepamom (okoli 20% zastrupitev) v primerjavi z ostalimi BDZ oziroma zolpidemom.

Pri hipotermiji (znižana telesna temperatura) smo ugotovili razliko med diazepamom (3. skupina) in zolpidemom (5. skupina). Pogostejša je bila pri zastrupitvah z diazepamom.

4.7.2 Analiza zastupitev z antipsihotiki (primerjava kvetiapina z ostalimi antipsihotiki)

Bolnike, zastupljene z antipsihotiki, smo razdelili v dve skupini. Prvo skupino so predstavljali bolniki, ki so se zastupili z najpogosteje predpisanim antipsihotikom - kvetiapinom (41,5% vseh zastupitev z antipsihotiki) in drugo skupino bolniki, ki so se zastupili z ostalimi antipsihotiki. S statistično analizo smo preverili, če so med skupinama prisotne razlike v izražanju kliničnih znakov in v zdravljenju. Ugotovili smo, da med skupinama ni statistično pomembne razlike ($p > 0,05$). Klinični znaki se izražajo primerljivo tako pri kvetiapinu kot pri ostalih antipsihotikih, prav tako je podoben potek zdravljenja.

4.8 Klinični primeri

4.8.1 Zastupitev z BDZ alprazolamom

Prikaz primera:

40-letna gospa je bila pripeljana na IPP z reševalno ekipo ter napoteno diagnozo prekomernega zaužitja benzodiazepinov. Okoli 12 ure jo je policija našla neodzivno v osebni avtomobilu, zraven so našli dva prazna ovitka Helex® tablet 0,25 mg (skupno 30 tablet). Ura zaužitja ni znana. Ob prvem pregledu zdravnika je bila komatozna in bradipnoična. V reševalnem vozilu so ji izmerili krvni tlak RR 92/52, frekvenco srca 70/min. Aplicirali so ji Anaxate® in po treh ampulah se je ovedla ter postala pogovornljiva. Na IPP je prejela aktivno oglje (50 g), 2 žlički grenke soli in infuzijo 5% glukoze v 0,9 % NaCl. Nižje vrednosti krvnega tlaka so se tekom hospitalizacije ob infuziji fiziološke raztopine in 5% glukoze v fiziološki raztopini postopoma normalizirale. Gospa je ostala na opazovanju do naslednjega jutra, nato je bila napotena k dežurnemu psihiatru.

Komentar primera:

Gospa je na dan sprejema na IPP vzela večjo količino benzodiazepina alprazolama (7,5 mg), ki ga uvrščamo med anksiolitike. Ima hiter začetek delovanja in večino njegovega učinka nastopi v eni uri po zaužitju. Zaradi zaviralnega učinka na CŽS in dihalni sistem, je gospa izgubila zavest, pri tem je imela prenizko frekvenco dihanja in nizek krvni tlak, kar

so najpogostejši znaki zastrupitev z BDZ. Gospa je zaradi nezavesti in hipoventilacije takoj prejela antidot flumazenil, ki je kompetitiven antagonist BDZ in njihov učinek izniči. Razpolovna doba flumazenila je približno eno uro in je krajša od razpolovne dobe alprazolama, zato je za vzdrževanje ustrezne stopnje zavesti potrebno večkratno apliciranje flumazenila. Gospe se je po prejetju treh ampul stanje zavesti izboljšalo in se je prebudila. Pomembna je dekontaminacija prebavil, ki sledi po preverjanju in vzdrževanju osnovnih življenjskih funkcij. Alprazolam se dobro absorbira iz prebavil, zato je gospa za preprečitev nadaljnje absorpcije prejela aktivno oglje (vezava učinkovine na delce oglja) ter grenko sol (odvajalo). Za vzpostavitev normalnega krvnega tlaka je prejela infuzijo 0,9% NaCl. Zastrupitve z alprazolamom so zelo redko smrtne in ne pustijo posledic (37, 44).

4.8.2 Zastrupitev z antipsihotikom kvetiapiinom

Prikaz primera:

65-letnega bolnika je nekdanja soproga našla okoli 15 ure nenavadno zaspanega. V smeteh je našla prazno embalažo Kventiax® 100mg, kjer je manjkalo 53 tablet. Bolnik je bil bivši etilik in po operaciji karcinoma brez ustnega dna, zato je imel vstavljen PEG. Po sprejemu na IPP je bil pri zavesti, upočasnen, zavest je bila spremenjena v smeri agitacije, drugi klinični znaki niso bili prisotni. Zaradi časovne oddaljenosti dogodka, eliminacijski postopki niso bili inducirani. Bolnik je bil sprejet na oddelek Centra za zastrupitve, kjer je nekaj ur po sprejemu prišlo do nenavadnega padca krvnega tlaka in poslabšanja zavesti do somnolence. Po prejetju infuzije 0,9 % NaCl se je krvni tlak popravil, med tem ko je motnja zavesti vztrajala. Naslednje jutro z njim ni bilo več mogoče vzpostaviti verbalnega kontakta, dodatno je prišlo do akutne dihalne odpovedi, zaradi česar je prejel kisik. Kljub zdravljenju je po nekaj urah prišlo do dihalne odpovedi in bolnik je umrl. Toksikološka analiza seča in seruma je potrdila visoko koncentracijo kvetiapina (v serumu je znašala 2,9 mg/L).

Komentar primera:

Bolnik je zaužil toksično koncentracijo atipičnega antipsihotika (kvetiapina), ki se uporablja za zdravljenje shizofrenije. Na dan sprejema je zaužil 5,3g kvetiapina, ker je 6,6 krat večja količina od maksimalnega priporočenega odmerka. Povečano količino kvetiapina so dokazali tudi s toksikološko analizo seruma. Bolnik je pri tem postal upočasnen in agitiran, ostali klinični znaki, značilnih za zastrupitve z antipsihotiki (ekstarapiramidalni znaki, epileptični napadi, diskinezije, spremembe v EKG) niso bili prisotni. Priporočila v zdravljenju akutne zastrupitve s kvetiapiinom se osredotočajo predvsem na zgodnjo odstranitev zdravila – lavaža želodca, aplikacijo aktivnega oglja, vendar je bil bolnik sprejet v bolnišnico dokaj pozno, zato se zdravniki niso odločili za dekontaminacijo prebavil, čeprav je smiselna aplikacija aktivnega oglja celo po 27 urah. Zaradi pojavov potencialnih kliničnih znakov, je bil sprejet v CZ na opazovanje. Potreben je bil stalen nadzor nad kliničnimi znaki in vitalnimi funkcijami, vključno z nadzorom EKG-ja, pulza ter krvnega tlaka. V našem primeru je bolniku padel krvni tlak, kar je posledica antagonističnega delovanja kvetiapina na α_1 -receptorje, kar vodi v vazodilatacijo. Le ta je zelo pogost pojav pri zastrupitvah, zato je bolnik prejel infuzijo 0,9% NaCl. Poleg tega je imel poslabšanje duševnega stanja (somnia), kar kaže na možnost hitre spremembe v nevrološkem in hemodinamskem delovanju pri bolnikih z akutno zastrupitvijo s kvetiapiinom. Zaradi akutnega prenehanja dihanja je bilo potrebno zagotoviti ustrezno oksigenacijo, zato je prejel kisik. Čeprav so zastrupitve s kvetiapiinom redko smrtne, je obravnavani bolnik kljub zdravljenju umrl zaradi zastoja dihanja (15, 43).

4.8.3 Zastrupitev z antidepressivom escitalopramom

Prikaz primera:

29-letni gospod je bil sprejet na IPP zaradi zastrupitve s Ciprallexom®. Zjutraj je na dan sprejema v samomorilne namene zaužil Ciprallex®. Našla ga je sestra, ki ga ni mogla zbuditi. Dihal je normalo, vendar je bil neodziven. Ob prihodu so reševalci ugotovili visok krvni tlak (RR 200/140 mmHg), pulz 130, saturacijo v krvi 99%. Pri ambujanju pred intubacijo je začel hiperventilirati, pulz je narastel na 170. Prejel je propofol in Dormicum® 2 mg i.v.

Ob sprejemu na IPP je bil nezavesten, tahikarden (sinusna tahikardija 107/min), hipertenziven (RR 135/95 mmHg). Narejena je bila dekontaminacija prebavil z lavažo želodca, aktivnim ogljem in odvajalom. Prejel je infuzijo 0,9% NaCl in inhibitor protonske črpalke. Naslednji dan je bil bolnik prebujen, še nekoliko zaspan, drugi klinični znaki niso bili prisotni, zato je bil premeščen v nadaljnjo obravnavo na psihiatrično kliniko, zaradi samomorilnih misli.

Komentar primera:

Escitalopram je zdravilna učinkovina, ki se uporablja pri zdravljenju depresije in nekatere anksiozne motnje. Uvrščamo jo v skupino selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI). Zastrupitve s SSRI so manj nevarne, redko smrtne, klinični znaki so manj izraženi (45). Bolnik je na dan sprejema na IPP zaužil večjo količino zdravila, vendar iz heteroanamneze ni razvidna točna količina. Prisotni so bili nevrotoksični (motnje zavesti) in kardiotoksični (visok krvni tlak in tahikardija) klinični znaki. Zaradi nezavesti, je bilo potrebno bolnika intubirati in izvesti dekontaminacijo prebavil. Pri tem je začel hiperventilirati in je postal nemiren, zato je prejel propofol (kratkodelujoči splošni anestetik) in Dormicum® (zdravilna učinkovina midazolam – BDZ), s katerima so bolnika sedirali. Za eliminacijo zdravila so bolniku izvedli lavažo želodca ter z aplikacijo aktivnega oglja in odvajala zmanjšali absorpcijo zdravila. Specifičnega antidota ni, zato je pomembno simptomatsko zdravljenje. Potrebno je vzdrževanje proste dihalne poti, primerne oksigenacije in dihanja. Priporočljivo je spremljanje vitalnih znakov in srčnega delovanja (35). Bolnik je prejel intravensko infuzijo 0,9% NaCl, ki je prvi ukrep pri nizkem krvnem tlaku in vzpostaviti ustreznega volumna krvnega obtoka. V EKG posnetku je bila razvidna samo tahikardija, ostalih posebnosti ni bilo, zato nadaljnji EKG nadzor ni bil potreben. Naslednji dan so klinični znaki izzveneli, zastrupitev ni pustila nobenih posledic, nadaljevati mora zdravljenje pri psihiatru, zato je bil premeščen na psihiatrično kliniko. Posvetovanje s psihiatrom je eden izmed pomembnih načinov zdravljenja v primeru poizkusa samomora, saj pomaga posamezniku, da z nadaljnjo terapijo izboljša duševno stanje in zmanjša verjetnost poskusov samomora v prihodnosti (45, 46).

4.8.4 Zastrupitev z antiepileptikom lamotriginom

Prikaz primera:

64-letna gospa je sin našel nezavestno ležati v kadi polno vode. Ob njej je bila skodelica z raztopljenimi tabletami in poslovilnim pismom, vendar embalaže tablet ni našel. Gospa se že mnogo let zdravi za epilepsijo. Ob prihodu urgentne ekipe je dihala, vendar je bila nezavestna, zato je prejela Anaxat® 1 ampulo, pri čemer ni bilo spremembe v zavesti. Sprejeta je bila na IPP, kjer se je občasno zbudila, vendar je postajala vse bolj hipotenzivna in podhlajena (telesna temperatura 31°C). Prejela je infuzijo tekočin, dobutmin in noradrenalin ter 100 % kisik preko maske z rezervoarjem, vendar je bila saturacija kljub temu nizka. Zaradi poglobljene respiratorne insuficience je bila intubirana in umetno ventilirana. Izpraznili so ji želodec, prejela je aktivno oglje in odvajalo. Zaradi hipotenzivnega stanja je bila sprejeta v KO za intenzivno interno medicino v nadaljnjo obravnavo, kjer je bila ob sprejemu sedirana, umetno ventilirana, bleda, hipotenzivna (RR 60/40 mmHg), frekvenca srca 125/min, nizka saturacija v krvi (80%), podaljšan QT interval in hladna koža, hiponatriemija in hipokaliemija. Toksikološke preiskave urina so pokazale veliko vsebnost lamotriginina. Zaradi kliničnih in laboratorijskih znakov septičnega šoka so v terapijo uvedli piperacilin/tazobaktam in hidrokortizon. Za upočasnitev prekatnega odgovora so po poskusu konverzije uporabili Lanitop. Gospa se je počasi prebujala. Preko podpornih načinov ventilacije so jo prevedli na spontano dihanje. Nato je bila premeščena v CZ, kjer je še potrebovala podporno zdravljenje s kisikom vendar se je ob koncu zdravljenja v CZ respiratorna funkcija zadovoljivo popravila. Bolnica je bila čez štiri dni premeščena v psihiatrično kliniko Polje v nadaljnjo obravnavo, zaradi poskusa samomora, vendar akutna zastrupitev ni pustila nobenih posledic. Nazaj ji je bila uvedena antiepileptična terapija.

Komentar primera:

Lamotrigin je zdravilna učinkovina, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije. Obstaja le malo podatkov o njenih učinkih v prevelikem odmerku. Bolnica je na dan sprejema vzela preveliko količino tablet, vendar iz heteroanamneze ne izvemo točne količine. Toksikološka analiza urina je pokazala veliko vsebnost lamotrigina. Urin za toksikologijo je lahko zelo koristen, v primeru ko ni mogoče najti očitnega vzroka zastrupitev oziroma

vzrok ni zanesljiv. Prav zaradi neinformiranosti urgentne ekipe o povzročitelju zastrupitve, možnosti kombinacije zdravil in prisotnosti moten zavesti, je bolnica na terenu dobila Anexat® (flumazenil), antidot, ki se uporablja v primeru suma na zastrupitev z BDZ.

Ob sprejemu na IPP so bili prisotni klinični znaki motnje zavesti, nizek krvni tlak in podhlajenost. Poleg tega je imela bolnica zelo nizko saturacijo v krvi, zato je bilo potrebno nemudoma začeti s simptomatskim in podpornim zdravljenjem. V ta namen je prejela infuzijo tekočin, dobutamin, ki se uporablja pri kardiogenem šoku zaradi okvare črpalne sposobnosti srca ter noradrenalin zaradi vazodilatacije in hipotenzije. Zaradi dihalne stiske in nizke saturacije v krvi, kljub simptomatskem zdravljenju s kisikom, je bila bolnica intubirana in umetno ventilirana.

Pri zastrupitvah z antiepileptikom je pomembna učinkovita dekontaminacija prebavil. Bolnici so izpraznili želodec ter z aktivnim ogljem in odvajalom preprečili nadaljnjo absorpcijo zdravila.

Ob sprejetju v CZ je kazala kardiovaskularne klinične znake (nizek krvni tlak, visoka frekvenca srca, podaljšan QT interval, hiponatrijemija in hipokaliemija), ki so verjetno posledica zaviralnega delovanja lamotrigina na napetostno odvisne natrijeve kanale. Zaradi zgoraj navedenih kliničnih znakov je zelo pomembno spremljati elektrokardiogram (EKG), s katerim spremljamo nepravilnosti v delovanju srca. Za upočasnitev prekatnega odgovora so uporabili Lanitop® (zdravilna učinkovina metildigoksin), ki zvišuje moč in hitrost kontrakcij ter zmanjšuje srčno frekvenco (49). Zaradi kliničnih in laboratorijskih znakov septičnega šoka (aspiracijska pljučnica, ki je posledica aspiracije želodčne vsebine), so v terapijo uvedli antibiotično zdravljenje.

Bolnica se zastrupitve z zdravili ni spominjala verjetno na račun anksioznosti in depresivnega razpoloženja (47, 48).

5. RAZPRAVA

Zastrupitve so univerzalni problem javnega zdravja, ki ogrožajo blaginjo človeške populacije in so eden od vzrokov sprejem v urgentno ambulanto (33). V Sloveniji imamo od leta 2011 Register zastrupitev R Slovenije, ki deluje na osnovi Pravilnika o sporočanju, zbiranju in urejanju podatkov o zastrupitvah na območju Republike Slovenije. Register zastrupitev vodi Center za zastrupitve (v nadaljevanju CZ), in nam omogoča pregled zastrupitev z zdravili v Republiki Sloveniji. CZ navaja, da zastrupitve z zdravili predstavljajo dve tretjini vseh prijavljenih zastrupitev (35) ter so v letu 2012 predstavljale 2,5% vseh obravnavanih bolnikov na IPP UKC Ljubljana (34). Najpogostejše so zastrupitve z zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje (35), kar je razlog, da smo v našo raziskavo vključili le izbrana zdravila z delovanjem na osrednje živčevje, z namenom ovrednotiti razlike med posameznimi skupinami učinkovin s poudarkom na klinični sliki in poteku zdravljenja.

Naša raziskava je zajemala bolnike, ki so se zastrupili od 01.01.2011 do 31.12.2013 le z enim zdravilom iz skupine BDZ in BDZ sorodnih učinkovin, antipsihotikov, antidepresivov ali antiepileptikov. Ugotovili smo, da se je skupno akutno zastrupilo 180 bolnikov, največ v letu 2012, medtem ko je bilo število zastrupitev v letih 2011 in 2013 primerljivo (Slika 1). Po pričakovanjih so prevladovale zastrupitve z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami. Le ti spadajo med najpogosteje predpisovana zdravila na svetu. Ta popularnost ne temelji le na njihovi učinkovitosti, temveč tudi na njihovi varnosti (36). Zastrupitve z njimi prevladujejo tudi v drugih državah, kot so Italija, Nemčija in Belgija. Glavni razlogi so verjetno posledica velikega predpisovanja, lahke dostopnosti in zlorabe (8). Sledile so mono zastrupitve z antipsihotiki in antidepresivi. Najmanj je bilo mono zastrupitev z antiepileptiki. Epilepsija je v primerjavi z duševnimi motnjami manj pogosta, kar je lahko razlog majhnega števila mono zastrupitev z antiepileptiki. Poleg tega se v približno polovici primerov zdravi z več zdravil hkrati (23, 59).

Ugotovili smo, da so pri mono zastrupitvah prevladovale ženske (slika 3). Povprečna starost je bila 51,0 let (SD=20,2). Statistično smo preverili, ali je med skupinami zdravil prisotna razlika glede na spol. Le te nismo našli, saj so v vseh skupinah zdravil

prevladovala ženske. Podobne rezultate so dobili tudi v drugih državah, kjer so med zastupljeni prevladovala ženske (60, 61).

Med vzroki za zastrupitev so prevladovala namerne zastrupitve, kamor uvrščamo poskuse samomora, vendar je delež namernih zastrupitev z enim zdravilom v triletnem obdobju padel. Ostali vzroki so nenamerni (predoziranje, napačna uporaba zdravila) oziroma vzrok ni bil poznan, verjetno zaradi slabo podane heteroanamneze ali pa se bolniki zastrupitev ne spomnijo zaradi retrogradne ali anterogradne amnezije (8). Velik delež namernih zastrupitev je posledica pogostih duševnih motenj, ki spremljajo te bolnike. Duševne motnje so dejavnik tveganja za samomorilno vedenje. Raziskava je pokazala, da je pri vseh skupinah zdravil, zelo velik delež namernih zastrupitev (nad 70%). Vzrok za večje število žensk v primerjavi z moškimi pri poskusu samomora lahko najdemo v tem, da so ženske bolj dovzetne zanj kot moški ter bolj verjetno izberejo manj nasilne metode za poskuse samomora, kot je na primer zastrupitev z zdravili (60).

5.1 IZRAŽENI KLINIČNI ZNAKI

V raziskavi smo podrobneje analizirali pogostost izražanja kliničnih znakov pri zastrupitvah s posameznimi skupinami učinkovin. Želeli smo ugotoviti, kateri klinični znaki se najpogosteje izražajo pri posameznih skupinah učinkovin ter ali so med njimi prisotne razlike.

Po pričakovanju je bil najbolj zastopan in ob enem najbolj prepoznan klinični znak zastrupitev z zgoraj navedenimi zdravili **motnja zavesti**, ki se kaže v obliki somnolence oziroma kome. Somnolenca je bila pri vseh skupinah zdravil pogostejša od kome. Pri tem gre za lažjo motnjo zavesti, podobno zaspanosti, kjer je oseba upočasnjena, značilna je izrazita zaspanost, med tem ko je oseba v komi dlje časa nezavestna in se ne odziva na zunanje dražljaje (63). Motnja zavesti je bila najpogostejše prisotna pri zastrupitvah z antiepileptiki (skupno pri 85,7% zastrupitvah) ter BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami (skupno pri 85,1% zastrupitvah). Prekomerni odmerek zgoraj navedenih učinkovin sproži zaviralen učinek na CŽS, zato je visok delež pričakovan. Motnja zavesti je bila skupno prisotna pri 78,1% bolnikih, zastrupljenih z antipsihotiki in 66,7% bolnikih, zastrupljenih z antidepresivi. Prednost zastrupitev z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami pred ostalimi

zdravili z delovanjem na osrednje živčevje je v tem, da poznamo antidot fulumazenil, ki kompetitivno deluje na BDZ receptorje, hitro zmanjša učinek BDZ in BDZ sorodnih učinkovin, pri čemer nemudoma pride do izboljšanja stanja zavesti.

Klinični znaki izraženi na osrednjem živčnem sistemu, kot so nemir, halucinacije, epileptični krči, ekstrapiramidalni znaki, tremor, dizartrija, ataksija, vrtoglavica, so bili manj pogosto prisotni. Po pričakovanju so se najpogosteje pojavili pri zastrupitvah z antipsihotiki, saj se že kot neželeni učinki lahko pojavijo pri redni terapiji ter se pri zastrupitvah pogosteje izrazijo. Z raziskavo smo pokazali, da sta bila pri teh učinkovinah najpogosteje izražena klinična znaka nemir in agitiranost (pri 17% zastrupitev). Le ti sta lahko posledica dopaminergičnega delovanja antipsihotikov, ki se kaže v obliki ekstrapiramidalnih stranskih učinkov (akatzija). Pri tem se izraža agitiranost in motorični nemir (18), lahko pa je posledica antagonističnega delovanja na osrednje muskulatorne receptorje, kar se klinično izraža v nemiru in vznemirjenosti (52). Ugotovili smo, da se pri zastrupitvah z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami v primerjavi z ostalimi skupinami učinkovin najpogosteje pojavi zmedenost (pri 14% zastrupljenih), med tem ko je pri antidepresivih pogosto izražena vrtoglavica (16,7% bolnikov), ki je lahko posledica serotoninske toksičnosti (50), saj med antidepresivi prevladujejo SSRI. Klinične znake prisotne pri zastrupitvah z antiepileptiki težko ovrednotimo zaradi majhnega števila bolnikov. Ugotovili smo, da je pogosto prisotna dizartrija, saj smo jo zabeležili pri treh bolnikih od skupno sedmih zastrupljenih z antiepileptiki. Dizartrija je motnja govora z značilnim nerazločnim govorom, kot posledica nevrotoksičnosti antiepileptikov, ki v večjih koncentracijah privedejo do disfunkcije v živcih, ki oskrbujejo mišice govora (64).

S statistično analizo smo ugotovili, da so prisotne statistično pomembne razlike v izražanju halucinacij in ekstrapiramidalnih znakov med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami ter antipsihotiki. Po pričakovanjih se ti pojavijo pri zastrupitvah z antipsihotiki, medtem ko jih pri zastrupitvah z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami nismo zabeležili. Le ti so posledica antagonističnega delovanja antipsihotikov na D₂ dopaminski sistem (52), med tem ko BDZ in BDZ sorodne učinkovine ne izkazujejo delovanja nanj (19, 36). Razliko smo ugotovili tudi v izražanju tremorja, ki se pogosteje pojavlja pri zastrupitvah z antidepresivi v primerjavi z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami ter antipsihotiki. Med zastrupitvami z antidepresivi prevladujejo zastrupitve s SSRI, kar se lahko ob prekomernih

odmerkih kaže s serotoninimskim sindromom, posledično tudi v obliki tremora, kot posledica zvečane aktivnosti kateholaminov v osrednjem živčevju (21).

Pri zastrupitvah z zdravili z delovanjem na osrednje živčevje so pogosto izraženi **kardiovaskularni klinični znaki**. Le ti so pogostejši pri zastrupitvah z antipsihotiki, antidepresivi in antiepileptiki, medtem ko se pri zastrupitvah z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami redkeje pojavijo, zaradi ugodnega profila neželenih učinkov in širokega terapevtskega okna. Pričakovali smo, da bo več kliničnih znakov izraženih pri zastrupitvah z antipsihotiki, zaradi delovanja na številne receptorje v telesu, predvsem znižan krvni tlak in spremembe v EKG. Po pričakovanjih je bila sinusna tahikardija najpogosteje prisotna pri zastrupitvah z antipsihotiki (39,0% zastrupitev) in antidepresivi (33,3% zastrupitev), medtem ko je bila pri zastrupitvah z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami redkeje prisotna oziroma je bila pri antiepileptikih odsotna. Pri njih je bila pogosta sinusna bradikardija (pri 42,9% zastrupitev z antiepileptiki). Pričakovali bi, da bo pogost klinični znak tudi hipotenzija (nizek krvni tlak), zaradi antagonističnega delovanja antipsihotikov in antidepresivov na α -adenoreceptorje, kar vodi v znižanje krvnega tlaka (19, 21), vendar smo z raziskavo ugotovili, da je ta najpogostejša pri antiepileptikih (28,6% zastrupitev), drugje pa je redkeje prisotna (pod 10% zastrupitev). Bolj pogosto je bila prisotna hipertenzija (visok krvni tlak). Ostali klinični znaki so bili redkeje prisotni. Pri zastrupitvah z antipsihotik smo pričakovali več podaljšanj QT in QRS intervala, česar z raziskavo nismo dokazali.

S statistično analizo smo ugotovili razlike v izražanju hipertenzije in sinusne tahikardije. Statistično pomembno razliko smo ugotovili pri hipertenziji med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami in antidepresivi. Rezultati so pokazali, da je hipertenzija pogostejša kot hipotenzija ter je pogostejša pri zastrupitvah z antidepresivi (pri 28% zastrupitev). Po pričakovanjih je bila prisotna razlika v izražanju sinusne tahikardije med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami ter antipsihotiki in antidepresivi.

Zaradi depresije osrednjega živčnega sistema, pride do respiratorne insuficince, kot posledica hipoventilacije. Najpogosteje je bila prisotna pri zastrupitvah z antiepileptiki (28,6% zastrupljenecv) in antipsihotiki (12,2% zastrupljenecv), med tem ko je nismo zabeležili pri zastrupitvah z antidepresivi. Hipoventilacija lahko preko hipoksemije vodi do povečanega tveganja za srčne težave (16). Presenetljivo je bila pri antidepresivih

pogostejša hiperventilacija. Ta je najverjetneje posledica serotoninskega sindroma, ki ga povzročajo SSRI (50). Raziskava je pokazala, da pri mono zastrupitvah redko pride do zastoja dihanja. Bolniki zajeti v naši raziskavi so bili sprejeti na IPP, zato so bili deležni ustrezne prve pomoči, preventivnega ukrepanja in zaščite dihalnih poti, kar posledično rezultira v majhnem deležu zastoja dihanja.

Klinični znaki izraženi na GIT so manj pogosti. Najpogosteje sta bili prisotni slabost in bruhanje in sicer pri zastrupitvah z antidepresivi in antiepileptiki. Rezultat je pričakovan, saj sta slabost in bruhanje pogosta neželena učinka že pri terapevtskih odmerkih antidepresivov, posebno SSRI, zaradi delovanja zdravil tako na CŽS (aktivacija kemoreceptorjev v možganskem deblu) kot na GIT (povečanje ravni serotonina, kar povzroča slabost in bruhanje) (56). S statistično analizo smo ugotovili razlike v izražanju slabosti, driske in bolečine v trebuhu med BDZ in BDZ sorodnimi zdravili ter antidepresivi. Navedeni klinični znaki so redko prisotni oziroma so odsotni pri zastrupitvah z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami. S tem smo dokazali, da so antidepresivi bolj toksični na GIT kot BDZ in BDZ sorodne učinkovine.

Ostali klinični znaki so pri mono zastrupitvah z zdravili z delovanjem na osrednje živčevje redkeje prisotni. Poleg zgoraj omenjenih statističnih razlik, smo ugotovili še razliko v prisotnosti urinske retencije med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami ter antidepresivi. Po pričakovanjih je ta pogostejša pri antidepresivih, zaradi njihovega antiholinergičnega delovanja na sečila (22).

5.2 Zdravljenje

Pri zastrupitvah je potrebno z ustreznimi in v pravilnem zaporedju izbranimi ukrepi hitro pomagati bolnikom. Najprej moramo oceniti zavest in stanje osnovnih življenjskih funkcij (dihanje in delovanje srca) (38). Nezavestnemu bolniku moramo takoj sprostiti dihalne poti in če je potrebno, pričeti zdraviti s kisikom. Po vzpostavitvi in vzdrževanju le-teh je pomembna zgodnja in temeljita odstranitev zdravila iz telesa. Po pričakovanju se največkrat uporablja adsorbent (aktivno oglje) in odvajalo (grenka sol), manj pogosto se uporablja izpiranje želodca. Za dekontaminacijo prebavil so zdravniki največkrat uporabili aktivno oglje, ki prepreči absorpcijo zdravila iz prebavil in s tem skrajša klinično sliko

zastрупitev. Le ta je učinkovit pri bolnikih, ki ga prejmejo v roku ene ure po zastrupitvi in so pri zavesti, med tem ko je pri bolnikih z zmanjšano stopnjo zavesti potrebna previdnost, saj lahko zaradi odsotnosti žrelnega refluksa pride do aspiracije želodčne vsebine, kar lahko vodi do aspiracijske pljučnice (37), zato je potrebna predhodna zaščita dihalnih poti. Več kot eno uro po zaužitju ga priporočajo v primeru, ko zdravila zmanjšajo peristaltiko črevesja, oziroma je zdravilo v obliki s podaljšanim sproščanjem (54). Aktivno oglje je bilo največkrat uporabljeno pri antidepresivih, sledijo zastrupitve z antipsihotiki in antiepileptiki, najmanj pogosto je bilo uporabljeno pri zastrupitvah z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami. S statistično analizo smo ugotovili, da so prisotne razlike v uporabi aktivnega oglja med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami in antidepresivi. Aktivno oglje se pogosteje uporablja pri zastrupitvah z antidepresivi kot pri zastrupitvah z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami, kar je lahko posledica, da so zastrupitve z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami blažje, klinični znaki hitreje izzvenijo, predvsem z uporabo antidota, zato asimptomstskim bolnikom aktivnega oglja ni potrebno aplicirati. Antidepresivi in antipsihotiki zmanjšajo peristaltiko črevesja, zato je smiselna uporaba aktivnega oglja tudi po eni uri po zaužitju zdravil, posledično je večji delež uporabljenega aktivnega oglja pričakovan (37, 54).

Z namenom hitrejše eliminacije strupa iz telesa, si pomagamo s saliničnim odvajalom (natrijev sulfat, magnezijev sulfat heptahidrat). Le ta v črevesju poveča vsebnost vode, tako da jo privlači iz tkiv ali prepreči njeno resorpcijo v kolonu in s tem pospeši gibanje črevesja (39). Najpogosteje je bilo uporabljeno pri zastrupitvah z antiepileptiki. Sledijo zastrupitve z antidepresivi in antipsihotiki. Najmanj pogosto je bil uporabljen pri zastrupitvah z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami. S statistično analizo nismo ugotovili razlik med skupinami učinkovin. Raziskava je pokazala, da se salinično odvajalo pogosto uporablja pri zastrupitvah (približno polovica bolnikov), vendar manj pogosto kot aktivno oglje.

Izpiranje želodca ni inducirano kot rutinska metoda eliminacije strupa, zaradi velike možnosti zapletov med samim zdravljenjem (aspiracija vsebine želodca). Poleg tega ima veliko bolnikov motnjo zavesti, ki še dodatno otežuje izpraznitev. Predno se odločimo za izpraznitev želodca je potrebno nezavestnim bolnikom zaščititi dihalne poti z intubiranjem. Zanj se navadno odločijo v primeru zaužitja ogromne količine zdravil in prihoda bolnika v urgentno ambulanto v prvi uri po zastrupitvi. Raziskava je pokazala, da se zanj odločijo v

zelo malem deležu, še največkrat pri zastrupitvah z antipsihotiki, kar smo dokazali tudi s statistično analizo. Statistično pomembno razliko smo ugotovili med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami ter antipsihotiki, verjetno zaradi težjega poteka zastrupitve in izraženih resnejših kliničnih znakov pri zastrupitvah z antipsihotiki.

Glavni terapevtski pristop pri zastrupitvah je simptomatično zdravljenje ter monitoniranje in opazovanje bolnika. Simptomatično zdravljenje vključuje zdravljenje izraženih kliničnih znakov kot so visok oziroma nizek krvni tlak, neravnovesje elektrolitov v krvi, nizek oziroma visok nivo glukoze v krvi, motnje srčnega ritma, termoregulacije in podobno. Z raziskavo smo ugotovili, da velik delež zastrupljenec potrebuje simptomatično zdravljenje, predvsem s kisikom, infuzijami tekočin, benzodiazepini itn. Največkrat ga potrebujejo bolniki, ki so se zastrupili z antipsihotiki, sledijo zastrupitve z antidepresivi in antiepileptiki. Najmanj simptomatičnega zdravljenja potrebujejo bolniki zastrupljeni z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami. Statistična analiza je pokazala, da je prisotna razlika v simptomatičnem zdravljenju med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami ter antipsihotiki, saj bolnike zastrupljene z antipsihotiki 18,1% pogosteje simptomatsko zdravimo kot bolnike zastrupljene z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami, kar je verjetno posledica večjega izražanja različnih kliničnih znakov pri zastrupitvah z antipsihotiki. Ker so zastrupitve lahko sprva asimptomatske in se klinični znaki razvijejo šele v roku nekaj ur, zastrupljeni v velikem deležu ostanejo na opazovanju. Delež bolnikov, ki ostanejo na opazovanju se še poveča, če so že prisotni klinični znaki. Raziskava je pokazala, da med skupinami učinkovin ni razlik in da zelo velik delež bolnikov ostane v bolnišnici na opazovanju vsaj nekaj ur (nad 78% bolnikov).

Pri zastrupitvah je pomembno hitro in učinkovito ukrepanje, vendar so lahko diagnostični in terapevtski ukrepi oteženi, zaradi številnih podatkov o fizikalno-kemičnih lastnostih, klinični sliki pri zastrupitvah z različnimi zdravili in drugih pomembnih informacijah o zdravilih. Zdravniki ne poznajo vseh informacij in priporočil o zdravljenju, zato se je dobro posvetovati s kliničnim toksikologom. Posvetovanje ni neposredni terapevtski ukrep, vendar lahko pripomore k pravilnejšemu ukrepanju, ki je nujno potrebno pri zastrupitvah. Za posvet s toksikologom so se največkrat odločili pri zastrupitvah z antidepresivi in sicer pri 66,7% zastrupitvah, kar predstavlja več kot polovico zastrupitev. Najmanjkrat so se za posvet odločili pri zastrupitvah z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami, saj so te zastrupitve blažje, med zastrupitvijo pride do manj zapletov, poleg tega se po aplikaciji

antidota flumazenila, stanje navadno izboljša, zato dodaten posvet ni potreben. V primeru, da se pri bolniku razvijejo klinični znaki, ki zahtevajo nadaljnjo zdravljenje, je Center za zastrupitve najprimernejši oddelek. Najpogosteje so na CZ sprejeli bolnike, zastrupljene z antidepresivi, sledijo bolniki zastrupljeni z antiepileptiki in antipsihotiki, najmanj je bilo sprejetih bolnikov zastrupljenih z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami. Tudi tu smo ugotovili statistično pomembno razliko in sicer med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami ter antidepresivi, kar nakazuje na to, da so klinični znaki bolj izraženi pri zastrupitvah z antidepresivi, poleg tega zastrupljeni v večji meri potrebujejo nadaljnje zdravljenje in opazovanje.

5.3 Analiza zastrupitve znotraj posameznih skupin

V naši raziskavi so bile zastrupitve z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami ter antipsihotiki najpogostejše, zato smo želeli znotraj posameznih skupin preveriti ali med posameznimi učinkovinami obstajajo razlike v prisotnosti kliničnih znakov in v poteku zdravljenja. S tem namenom smo želeli preveriti ali so določene učinkovine bolj toksične oziroma zahtevajo drugačno obravnavo bolnika med zdravljenjem. Pri tem smo imeli na razpolago malo podatkov, zato moramo rezultate kritično ovrednotiti, zaradi majhne statistične moči.

5.3.1 BDZ in BDZ sorodne učinkovine

BDZ in BDZ sorodne učinkovine se v klinični praksi zelo pogosto uporabljajo. Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje so že vrsto let najpogosteje predpisana zdravila med psiholeptiki, vendar se je število izdanih receptov v zadnjih letih zmanjšalo (42). Zaradi številnih zastrupitev smo želeli preveriti, ali so med njimi prisotne razlike v izražanju kliničnih znakov in v poteku zdravljenja. Po pričakovanjih smo ugotovili, da je med posameznimi BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami, prisotnih le malo razlik. Statistično pomembne razlike smo ugotovili v izražanju kliničnih znakov le pri tremorju, bradikardiji, hipokaliemiji in znižani telesni temperaturi. S tem smo potrdili, da se pri zastrupitvah z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami izražajo podobni klinični znaki. Ugotovili smo, da je pri zastrupitvah z BDZ sorodno učinkovino zolpidemom prisotnih

manj učnikov na osrednji živčni (tremor) in kardiovaskularni sistem (bradikardija, hipokaliemija) v primerjavi z BDZ, poleg tega ni bilo izražene znižane telesne temperature. V raziskavi narejeni v Avstraliji so ugotovili, da je alprazolam bolj toksičen od ostalih BDZ, saj več zastrupljencev potrebuje intenzivno nego, uporabo antidota flumazenila in prisotnih je več težav povezanih z dihanjem (41). Z našo raziskavo tega nismo potrdili, verjetno zaradi premajhnega števila zastrupljencev vključenih v raziskavo. Potek zastrupitev in posledično izražanje kliničnih znakov je odvisno od farmakokinetičnih lastnosti, predvsem hitrosti absorpcije in razpolovnega časa (8). Pričakovali smo, da bodo prisotne razlike v prisotnosti težav povezanih z dihanjem med alprazolamom (kratkodelujoč BDZ) in diazepamu (dolgodelujoč BDZ), saj je zastoj dihanja verjetnejši pri kratkodelujočih BDZ, vendar z raziskavo tega nismo pokazali.

5.3.2 Antipsihotiki

V Sloveniji predpisovanje antipsihotikov letno narašča, največja rast je zaznana pri kvetiapinu, ki spada med atipične antipsihotike (42). V naši raziskavi so mono zastrupitve s kvetiapinom najpogostejše med zastrupitvami z antipsihotiki, saj predstavljajo kar 59% zastrupitev. Prav zaradi vse večjega predpisovanja kvetiapina, smo želeli preveriti ali so prisotne statistično pomembne razlike v izražanju kliničnih znakov in v poteku zdravljenja pri zastrupitvah med kvetiapinom in ostalimi antipsihotiki. V ta namen smo jih razdelili v dve skupini. Prvo skupino so predstavljale zastrupitve s kvetiapinom, drugo skupino pa zastrupitve z ostalimi antipsihotiki. Statistična raziskava ni pokazala statistično pomembnih razlik. Klinični znaki se podobno izražajo tako pri kvetiapinu kot pri ostalih antipsihotikih. V centru za zastrupitve v Kaliforniji so analizirali zastrupitve s kvetiapinom glede na ostale antipsihotike v petletnem obdobju. Ugotovili so, da kvetiapin bolj verjetno povzroča hipotenzijo, komo, depresijo dihanja in smrt, pri tem ni bilo nobene razlike v pojavnosti epileptičnih napadov ali podaljšanjem QT intervala med kvetiapinom in drugimi antipsihotiki. Antipsihotiki lahko delujejo na 16 različnih receptorjev, zato niti dve zdravili nimata enakega profila pojavnosti ključnih znakov (43). Razlog, da z našo raziskavo nismo prišli do enakih ugotovitev, bi lahko bil v majhnem številu analiziranih bolnikov. Glede na to, da ni bilo prisotnih razlik v prisotnosti kliničnih znakov, nismo pričakovali razlik v zdravljenju. Zdravljenje poteka podobno tako pri kvetiapinu kot pri ostalih antipsihotikih.

Nismo ugotovili več dekontaminacij prebavil, podpornega zdravljenja in nadaljnjega zdravljenja v CZ.

6. OMEJITEV RAZISKAVE

Naša raziskava ima kar nekaj omejitev. V raziskavo smo vzeli samo podatke iz ene ustanove (IPP UKC Ljubljana), zato smo imeli majhno število zastrupljenцев in posledično majhno statistično moč raziskave, zaradi tega v statistično obravnavo nismo vključili antiepileptikov, saj bi bila statistika nezanesljiva. Za bolj zanesljivo statistiko bi morali vzeti večje število bolnikov, ki bi ga lahko pridobili z daljšim časovnim obdobjem. Druga omejitev je bila nabor bolnikov. Bolnike za leto 2013 smo poiskali iz knjig urgentne internistične ambulante. Zaradi skromnega opisa anamneze in velikega števila bolnikov, je možnost, da je bil kateri bolnik spregledan in posledično ni bil vključen v raziskavo. Veliko omejitev so nam predstavljale anamneze bolnikov na odpustnih pismih, predvsem anamneze podane s terena s strani nujne medicinske pomoči. Naša raziskava je temeljila na retrospektivnih podatkih, zato manjkajočih nismo mogli dodatno pridobiti. Zdravniki velikokrat ne poročajo o vseh prisotnih kliničnih znakih, vendar le o najbolj izrazitih. Poudariti je potrebno, da je izbor bolnikov temeljil na podlagi anamnez in heteroanamnez podanih s strani bolnikov, sorodnikov in nujne medicinske pomoči, zato obstaja možnost, da so bili v raziskavo vključeni bolniki, ki niso zaužili zgolj enega zdravila, saj zaradi zapletenosti in zamudnosti toksikološka analiza bioloških vzorcev, s katero bi to potrdili, ni bila vedno izvedena.

7. SKLEP

Med zastrupitvami z zdravili prevladujejo zdravila z delovanjem na osrednje živčevje. V našo magistrsko nalogo smo vključili izključno bolnike, ki so se zastrupili samo z enim zdravilom, z namenom lažjega ovrednotenja kliničnih znakov in poteka zdravljenja ter poiskati in analizirati razlike med posameznimi skupinami učinkovin. Že na začetku raziskave smo zaradi izbora samo mono zastrupitev, ki so v večini primerov namerne (poskus samomora), pričakovali majhno število bolnikov in posledično majhno statistično moč raziskave. V triletnem obdobju (2011-2013) so bile najpogostejše zastrupitve v letu 2012, med tem ko je bilo število zastrupitev v letu 2011 in 2013 primerljivo. Prevladovala so zastrupitve z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami. Sledile so zastrupitve z antipsihotiki in antidepresivi. Najmanj zastrupitev smo zabeležili z antiepileptiki. Med zastrupljeni so prevladovala ženske. Povprečna starost je znašala 51,0 let (SD=20,2).

Najpogostejši klinični znak vseh zastrupitev je motnja zavesti, ki se je v večini primerov izkazala kot somnolenca. Ostali klinični znaki, izraženi na osrednjem živčnem sistemu so bili manj pogosti. Poleg omenjene motnje zavesti so bili najpogosteje izraženi nemir in agitiranost pri antipsihotikih, zmedenost pri BDZ in BDZ sorodnih učinkovinah, vrtoglavica pri antidepresivih in dizartrija pri antiepileptikih.

Z raziskavo smo potrdili, da so zastrupitve z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami blažje v primerjavi z ostalimi tremi skupinami zdravil, vključenimi v raziskavo. Nevro in kardiovaskularna toksičnost je bila bolj izražena pri antipsihotikih, antidepresivih in antiepileptikih kot pri BDZ in BDZ sorodnih učinkovinah. Pri antipsihotikih, antidepresivih in antiepileptikih je bilo prisotnih več različnih kliničnih znakov izraženih na živčni sistem, pogostejša je bila sinusna tahikardija in hipertenzija.

Statistična analiza je pokazala razlike v izražanju halucinacij, ekstrapiramidalnih znakov, tremorja, slabosti, bruhanja, bolečine v trebuhu, hipertenziji, sinusni tahikardiji in urinski retenciji. Med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami ter antipsihotiki so bile razlike v prisotnosti halucinacij in ekstrapiramidalnih znakov, ki so bili prisotni le pri zastrupitvah z antipsihotiki ter sinusne tahikardije, ki je bila pogostejša pri zastrupitvah z antipsihotiki.

Med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami in antidepresivi so bile prisotne razlike v prisotnosti tremorja, slabosti, driske, hipertenzije, sinusne tahikardije in urinske retencije. Omenjeni klinični znaki so pogostejši pri zastrupitvah z antidepresivi. Med antipsihotiki in antidepresivi so bile prisotne razlike v izražanju tremorja, ki je bil prisoten le pri zastrupitvah z antidepresivi ter slabosti, ki je pogostejša pri zastrupitvah z antidepresivi.

Pri zastrupitvah z zdravili je pomembno čim hitreje vzpostaviti življenjske funkcije in izvesti ustrezno dekontaminacijo prebavil. Za eliminacijo zdravila se največkrat uporabljata aktivno oglje in salnično odvajalo. Z raziskavo smo potrdili, da je zdravljenje krajše in bolj ugodno pri zastrupitvah z BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami, saj je potrebno manj bolnikom aplicirati aktivno oglje in salnično odvajala, prav tako se pri zelo majhnem številu bolnikov odločijo za izpiranje želodčne vsebine. Simptomi predvsem po uporabi antidota flumazenila hitro izzvenijo in navadno ni potrebna nadaljnja obravnava v CZ.

Zastrupitve z BDZ sorodno učinkovino zolpidemom so v splošnem med učinkovinami in pa tudi med BDZ in BDZ sorodnimi učinkovinami najpogostejše. Z raziskavo smo pokazali, da so zastrupitve manj nevro in kardiotoksične, večinoma so blage, prisotnih je malo kliničnih znakov in po aplikaciji antidota klinični znaki nemudoma izzvenijo, kar predstavlja veliko prednost. Med antipsihotiki se v zadnjih letih najpogosteje predpisuje kvetiapin. Z raziskavo smo pokazali, da ni razlik v prisotnosti kliničnih znakov in poteku zdravljenja v primerjavi z ostalimi antipsihotiki.

Psihiatrične motnje so vse pogostejše, posledično je vse več predpisovanj zdravil za zdravljenje bolezni živčevja. Bolniki imajo v povprečju večje tveganje za samomor. Vse to vodi v številne zastrupitve z zdravili. Z namenom zmanjšanja zastrupitev je potrebo večje ozaveščanje ljudi o posledicah zastrupitev in varni uporabi zdravil ter manjše in tehtnejše predpisovanje zdravil, predvsem BDZ in BDZ sorodnih učinkovin, ki so še vedno prepogosto predpisana zdravila, kar posledično lahko vodi do zlorab.

8. LITERATURA

1. Anderluh M: Pregled zdravilnih učinkovin za zdravljenje anksioznosti. Farmaceutski vestnik 2010; 65: 73-7.
2. Gerlach M, Warnke A: Psychiatric Drugs in Children and Adolescents, Springer-Verlag, Wien, 2014: 219-55.
3. Borchardt M: Review of the Clinical Pharmacology and Use of the Benzodiazepines. Journal of PeriAnesthesia Nursing 1999; 14 (2): 65-72.
4. Grenc D: Zastrupitve s psihotropnimi zdravili. Med razgledi 2009; 48: 39-47.
5. Labbate AL, Fava M, Rosenbaum JF, Arana GW: Handbook of Psychiatric Drug Therapy. Sixth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter MJ, Flower RJ: Rang and Dale's Pharmacology. 6 th ed., London: Churchill livingstone, 2007: 473-587.
7. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9 th ed., New York: McGraw-Hill, 2011.
8. Brvar M: Klinično pomembne razlike, prepoznavna in ukrepi pri predoziranju benzodiazepinov. Farmaceutski vestnik 2014; 65: 18-23.
9. Schmitzer Z: Anksiolitiki. Begunje. <http://www.pb-begunje.si/gradiva/Schimtzer1351439560192.pdf>, html [dostop: 25.5.2015]
10. Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL in Verdy I. Benzodiazepine poisoning: Clinical and Pharmacological Considerations and Treatment. Drug Safety 1991; 6 (4): 247-65.
11. Lemke T, Williams DA: Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6th Edition, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.P Baltimore, 2007: 504-20.
12. Locatelli I: Pomen farmakokinetike pri napovedovanju kliničnih učinkov antidepresantov in antipsihotikov. Farmaceutski vestnik 2014; 65 (1): 24-30.

13. Živin M: Patofiziološki testi shizofrenije. Temelji patološke fiziologije, UL MF Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2011: 299-304.
14. Wells B, Dipro J, Schwinghammer T, Dipro C. Pharmacotherapy handbook. 7 th ed., ZDA : McGraw-Hill, 2009.
15. Parsons M, Buckley N: Overdose of antipsychotic drugs. CNS Drugs 1997; 6: 427-41.
16. Možina M: Zastrupitve z nevroleptiki. Begunje. <http://www.pb-begunje.si/gradiva/Mozina1351439680205.pdf>, html [dostop: 25.5.2015]
17. Levine M, Ruha A: Overdose of Atypical Antipsychotics. Clinical Presentation, Mechanism of Toxicity and Management. CNS Drugs 2012;26 (7): 601-11.
18. Tavčar R, Dernovšek M: Stranski učinki psihotropnih zdravil kot urgentno stanje. Begunje. <http://www.pb-begunje.si/gradiva/Tavcar1351439081142.pdf>, html [dostop 8.6.2015]
19. Minns AB, Clark RF: Toxicology and overdose of atypical antipsychotics. The Journal of Emergency Medicine 2012; 43 (5): 906-13.
20. Anderluh M: Pregled zdravilnih učinkovin za zdravljenje depresije. Farmacevtski vestnik 2010; 61 (2): 66-72.
21. Možin M: Zastrupitve z antidepresivi. Begunje. <http://www.pb-begunje.si/gradiva/Mozina1351439362174.pdf>, html [dostop: 20.5.2015]
22. Bateman ND: Antidepressants. Medicine 2007; 35 (11): 587-9.
23. Štuhec M: Optimizacija zdravljenja z antiepileptičnimi zdravili glede na neželene učinke zdravil: Kako pristopiti. Farmacevtski vestnik 2015; 66: 28-34.
24. Kwan P, Sills G, Brodie M: The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. Pharmacology & Therapeutics 2001; 90 (1): 21-34.
25. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/B250907D0C0A200BC12579EC001FFB4F/\\$File/s-011862.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/B250907D0C0A200BC12579EC001FFB4F/$File/s-011862.pdf), html [dostop 23.12.2015]
26. Šarc L, Jamšek M: Zastrupitve z antiepileptiki. Med razgledi 2009;48:65-8.

27. Günaydin YK, Akilli NB, Dündar ZD, Köylü R, Sert ET, Cekmen B, Akinci E, Cander B: Abtiepileptic drug poisoning: Three-year experience. *Toxicology Reports* 2015; 2: 56-62.
28. Vale A: Anticonvulsants. *Medicine* 2012; 40: 96-7.
29. Olson K: Poisoning and drug overdose. 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
30. Spiller HA, Bosse GM: Management of Acute Anticonvulsant Overdose. *CNS Drugs* 1996; 6 (2): 113-29.
31. http://www.kclj.si/index.php?dir=/pacienti_in_obiskovalci/klinike_in_oddelki/interna_klinika/internisticna_prva_pomoc [dostop: 23.6.2015]
32. <http://www.ats.ucla.edu/stat/stata/whatstat/whatstat.htm>. [dostop: 15.9.2015]
33. Zöhre Erhan, Ayrik C, Bozkurt S, Köse A, Narci H, Cevik I, Toker I, Demir F, Ovla D: Retrospective Analysis of Poisoning Cases Admitted to the Emergency Medicine. *Archives of Iranian Medicine* 2015; 18 (2): 117-122.
34. Leban V, Brvar M: Zastrupitve z zdravili. *Farmacevtski vestnik* 2015; 66 (4): 306-12
35. Brvar M, Možina M: Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. *Zdravniški vestnik* 2008; 77: 39-45.
36. Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL, Verdy I: Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment. *Drug Saf.* 1991; 6 (4): 247-65.
37. http://www.resevalci.org/casopis/01_01-2006/03_zastrupitve_26-34.pdf, html [dostop: 15.11.2015]
38. Možina M: Diagnostika in zdravljenje akutne zastrupitve. *Med razgledi* 2009; 48: 3-18.
39. https://www.lekarna24ur.com/public/upload/dokumenti/Nav_Grenka_sol_pop.pdf [dostop: 2.10.2015]
40. Furst J, Peklar J, Samaluk V: Poraba anksiolitikov ter hipnotikov in sedativov v Sloveniji. *Zdrav Var* 2006; 45: 150-7.

41. Isbister GK, O'Regan L, Sibbritt D, Whyte IM: Alprazolam is relatively more toxic than other benzodiazepines in overdose. *British Journal of Clinical Pharmacology*; 58 (1): 88-95.
42. http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba_ambulantno_predpisanih_zdravil_2013.pdf, html. [dostop: 5.10.2015]
43. Ngo A, Ciranni M, Olson KR: Acute Quetiapine Overdose in Adults: A 5-Year Retrospective Case Series. *Annals of Emergency Medicine* 2008; 52 (5), 541-7.
44. <https://en.wikipedia.org/wiki/Alprazolam> [dostop: 10.10.2015]
45. GorpIan FM, Isbister GK: Clinical and ECG Effects of Escitalopram OverdosE. *Annals of Emergency Medicin* 2009; 54 (3); 404-8.
46. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0049AAE59E3AA8D3C12579C2003F532C/\\$File/s-011237.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0049AAE59E3AA8D3C12579C2003F532C/$File/s-011237.pdf), html. [dostop: 23.12.2015]
47. Nwogbe B, Ferié J, Smith H, Gunawardena I, Dhatariya K: Significant lamotrigine overdose associated with acute pancreatitis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2009; 102 (3): 118-9.
48. Willisa T, Roperb H, Rabbb L: Lamotrigine poisoning presenting as seizures: A case of deliberate poisoning. *Child Abuse & Neglect* 2007; 31 (1); 85-8
49. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3C566FDD3562B1D3C12579C2003F53B3/\\$File/s-014958.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3C566FDD3562B1D3C12579C2003F53B3/$File/s-014958.pdf) , html [dostop: 8.1.2016]
50. Prakash S, Patel V, Kakked S, Patel I, Yadav R: Mild serotonin syndrome: A report of 12 cases. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2015; 18(2): 226-230.
51. Faught E: Pharmacokinetic Consideration in Prescribing Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 2001; 42 (4); 19-23
52. Bavčar Bole C: Farmakoterapija shizofrenije. *Farmacevtski vestnik* 2015; 66; 152-63

53. Možina M, Grenc D: Antidoti. Med razgledi 2009; 48; 29-38
54. Možina M, Jamšek M: Dekontaminacija in eliminacija strupov. Med razgledi 2009; 48; 19-27
55. Olver JS, Burrows GD, Norman TR: Third-Generation Antidepressants. Do They Offer Advantages Over the SSRIs? CNS Drugs 2001; 15 (12): 941-954.
56. http://www.ktf.si/?page_id=526 [dostop: 8.10.2015]
57. Harrison TS, Keating GM: Zolpidem. A review of its use in the management of insomnia. CNS Drugs 2005;19 (1): 66-89.
58. Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR: Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics. A Critical Review of the Relationship Between Plasma Concentrations and Clinical Response. Clin Pharmacokinet 2007; 46 (5): 359-88.
59. http://psihiater-leser.com/dusevne_motnje/splosno_o_dusevnih_motnjah/ [dostop: 8.12.2015]
60. Kara H, Bayir A, Degirmenci S, Kayis SA, Akinci M, Ak A, Agacayak A, Azap M: Causes of poisoning in patients evaluated in a hospital emergency department in Konya, Turkey. J Pak Med Assoc. 2014; 64(9): 1042-8.
61. Kim J, Kim M, Kim YR, Choi KH, Lee KU: High Prevalence of Psychotropics Overdose among Suicide Attempters in Korea. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2015; 13(3) :302-7.
62. <http://www.calpoison.org/hcp/2013/callusvol11no3.htm> [dostop: 12.12.2015]
63. Ribarič S: Motnje zavesti. Temelji patološke fiziologije, UL MF Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2011: 273-87.
64. <http://www.healthhype.com/dysarthria-distorted-slurred-speech-types-causes-symptoms.html> [dostop: 08.1.2016]
65. Kranjec P: Pregled zastrupitev z zdravili in drugimi snovmi, obravnavanih v urgentnih ambulantah Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v letu 2012. Diplomaska naloga, Ljubljana, 2012.