

Damjan Grenc¹

Zastrupitve s psihotropnimi zdravili

Poisoning with Psychotropic Drugs

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: psihotropna zdravila – zastrupitev, benzodiazepini, monoamino oksidazni zaviralci, antidepresivi

Prispevek predstavlja farmakodinamiko, farmakokinetiko, klinično sliko, diagnozo in zdravljenje zastrupitev z naslednjimi skupinami psihotropnih zdravil: benzodiazepini, zaviralci monoamin-oksidade, cikličnimi antidepresivi in serotoninskimi antidepresivi. V Sloveniji so najpogostejše zastrupitve z benzodiazepini, pri katerih v klinični sliki prevladujejo motnje zavesti, navadno brez motenj v delovanju srčnožilnega sistema in dihal. Zastrupitve z zaviralci monoamin-oksidade se kažejo s klinično sliko adrenergičnega toksidroma, redkeje lahko tudi v obliki serotoninskega sindroma. Zastrupitve s cikličnimi antidepresivi pa se kažejo z antiholinergičnim toksidromom, motnjami v delovanju srčnožilnega sistema in/ali krči. V zadnjem času zaradi vse širše uporabe beležimo porast zastrupitev s serotoninskimi antidepresivi, ki povzročajo manj dramatično sliko zastrupitve. V ospredju je zaviranje osrednjega živčevja, dihalna odpoved je redka. Zdravljenje zastrupitev z opisanimi psihotropnimi zdravili je večinoma simptomatsko, pri zastrupitvah z benzodiazepini lahko ob težji klinični sliki uporabimo specifični protistrup flumazenil.

ABSTRACT

KEY WORDS: psychotropic drugs – poisoning, benzodiazepines, monoamine oxidase inhibitors, antidepressive agents

The article deals with the pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical presentation, diagnosis and treatment of selected groups of psychotropic drugs, namely benzodiazepines, monoamin oxidase inhibitors, cyclic antidepressants and second generation serotonergic antidepressants. Epidemiologically speaking, poisonings with benzodiazepines are the commonest type of poisoning among the aforementioned groups in Slovenia. The clinical presentation of benzodiazepine poisoning is usually dominated by a decreased level of consciousness, without cardiovascular or respiratory depression. Poisonings with monoamin oxidase inhibitors show distinct characteristics of adrenergic toxidrome, and the serotonin syndrome is also a possible entity. Poisonings with cyclic antidepressants are the most dramatic from this group of drugs; they present as a combination of anticholinergic toxidrome, cardiovascular depression and/or convulsions. In recent years, poisonings with serotonergic antidepressants are becoming more common epidemiologically, with a somewhat less dramatic clinical presentation consisting mainly of central nervous system depression, while respiratory depression is present very rarely. Treatment of poisoning is mainly symptomatic; a specific antidote can be administered only in benzodiazepine poisoning.

¹ Asist. Damjan Grenc, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

UVOD

Psihotropna zdravila so glede na grški koren besede (*psyche* – zavest, duh, duša in *tropo* – spremeniti, obrniti) vsa tista zdravila, ki so sposobna spreminjati človekovo duševnost. V takšnem pomenu zajemajo zelo široko paleto zdravil, med katerimi so anestetiki, analgetiki, mišični relaksanti, antiepileptiki, antiparkinsoniki, antipsihotiki, antidepresivi, anksiolitiki in hipnotiki, zdravila proti demenci, psihostimulansi, parasimpatikomimetiki ter zdravila za zdravljenje nekaterih vrst odvisnosti. Zastrupitve z nekaterimi od teh vrst zdravil (npr. nekaterimi antiepileptiki, nedovoljenimi drogami in analgetiki) so opisane v prispevkih drugih avtorjev. Pričujoči prispevek se omejuje na zastrupitve z naslednjimi skupinami psihotropnih zdravil: benzodiazepini, zaviralci monoamin-oksidade, ciklični antidepresivi in serotoninskimi antidepresivi.

EPIDEMIOLOGIJA

Zastrupitve s psihotropnimi zdravili so po podatkih Centra za zastrupitve tako kot drugod po svetu tudi v Sloveniji med najpogostejšimi zastrupitvami (tabela 1, tabela 2). Zastrupitve z benzodiazepini so po pogostnosti že vsa leta na samem vrhu ali tik pod njim

Tabela 2. Najpogostejše omenjeni strupi pri obravnavi zastrupitev po podatkih registra posvetov Centra za zastrupitve za leto 2006.

	Učinkovina	Število primerov
1.	etanol	92
2.	alprazolam	55
3.	paracetamol	54
4.	ogljikov monoksid	43
5.	diazepam	37
–	zolidem	37
6.	heroin	34
7.	bromazepam	30
8.	neopredeljene gobe	23
9.	citalopram	22
10.	dimni plini (v požaru)	19
11.	metadon	18
–	olanzapin	18
12.	sertralin	17
13.	klozapin	16
14.	kokain	14
15.	kvetipin	13
–	midazolam	13

(slika 1). Relativno največji porast števila zastrupitev v zadnjih letih pa dosegajo zdravila iz skupine serotoninskih antidepresivov (slika 2).

BENZODIAZEPINI

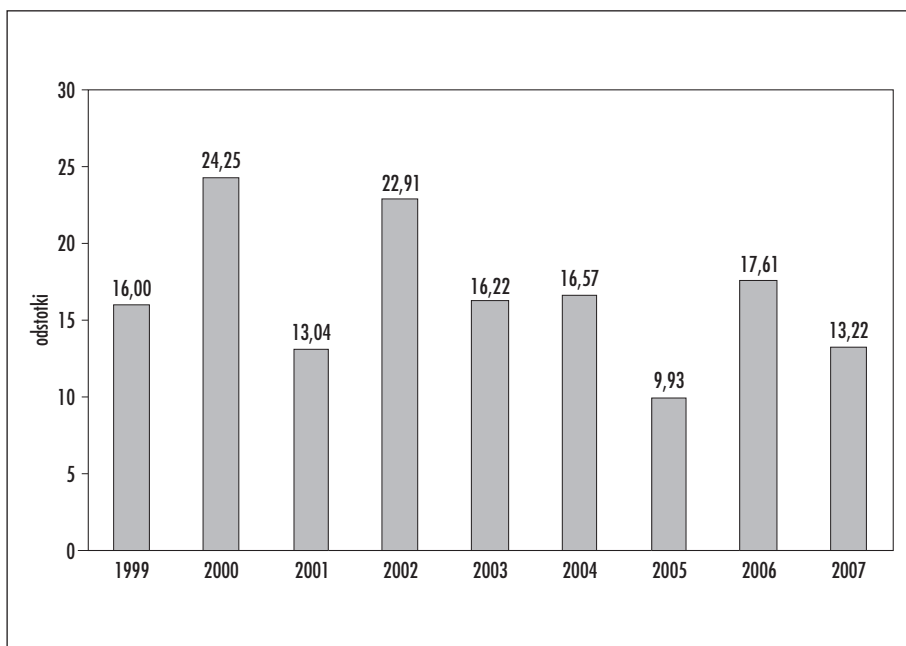
V vseh letih, odkar vodimo register posvetov (tj. od leta 1999), so med zdravili po podatkih Centra za zastrupitve v Sloveniji zastrupitve z benzodiazepini po pogostnosti na prvem mestu. Benzodiazepini so raznovrstni po kemični sestavi, jakosti in trajanju učinka ter prisotnosti aktivnih presnovkov (tabela 3).

Farmakodinamika

Svoj farmakodinamski učinek benzodiazepini izražajo preko vezave na specifične receptorje v osrednjem živčevju, kar vodi do okrepitve aktivnosti gama-aminomaslene kisline (GABA), ki je pomemben inhibitorni nevrottransmitter v osrednjem živčevju. Rezultat je depresija spinalnih refleksov in znižana aktivnost v retikularnem aktivacijskem sistemu, kar pri zastrupitvi lahko povzroči nezavest in zastoje dihanja.

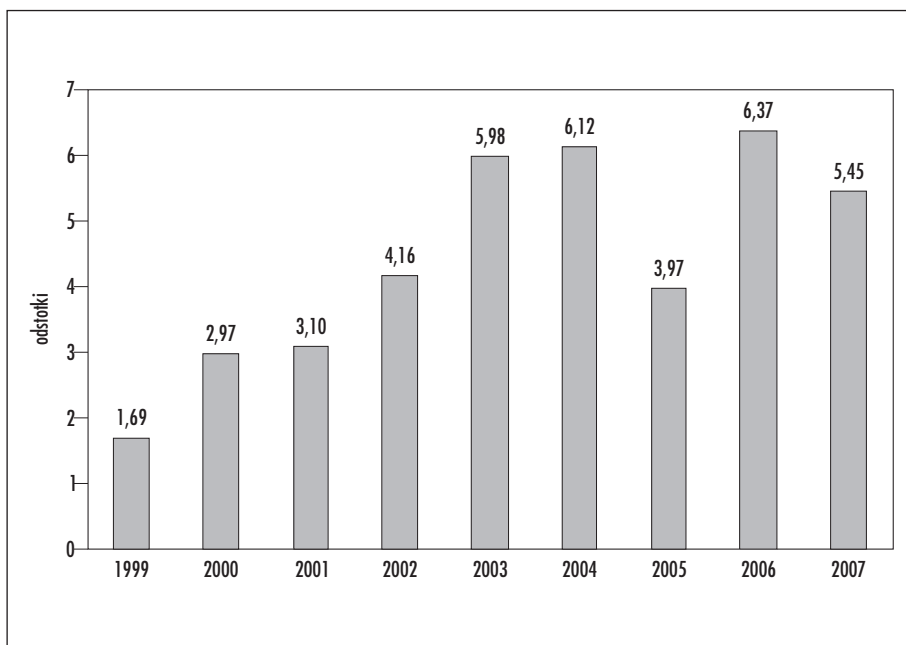
Tabela 1. Najpogostejše skupine snovi, omenjene pri obravnavi zastrupitev, po podatkih registra posvetov Centra za zastrupitve za leto 2006.

	Skupine snovi po MKB-10	Število primerov
1.	benzodiazepini	185
2.	neopiodni analgetiki	106
3.	etanol	92
4.	pesticidi	88
5.	nedovoljene droge	87
6.	antidepresivi	86
7.	antipsihotiki	80
8.	zaužite rastline	65
9.	mila in detergenti	60
10.	drugi antiepileptiki, pomirjevala in uspavalna	51
–	toksični učinek drugih opredeljenih snovi	51
11.	zaužite gobe	50
12.	organska topila	48
13.	ogljikov monoksid	43
14.	jedke snovi	42



Slika 1. Delež zastrupitev z benzodiazepini med vsemi zastrupitvami po podatkih registra posvetov Centra za zastrupitve za leta od 1999 do 2007.

41



Slika 2. Delež zastrupitev s serotoninskimi antidepresivi med vsemi zastrupitvami po podatkih registra posvetov Centra za zastrupitve za leta od 1999 do 2007.

Farmakokinetika

V tabeli 3 so zbrane farmakokinetične lastnosti nekaterih anksiolitikov in hipnotikov iz skupine benzodiazepinov in njim podobnih zdravil.

Terapevtski indeks je pri benzodiazepinih visok. Zastoj dihanja kot najhujši zaplet zastrupitve je bil zabeležen pri zaužitju nekaterih novejših zdravil iz te skupine ter pri hitrem intravenskem dajanju diazepama in midazolama (1). Za težo klinične slike zastrupitve je pomemben tudi aditivni učinek drugih zaviralcev osrednjega živčevja (kot so npr. etanol in opioidi).

Klinična slika zastrupitve

Pri zastrupitvi z benzodiazepini je v ospredju motnja zavesti, ki se pri različnih učinkovinah pojavi različno hitro, v glavnem pa znotraj dveh ur po zaužitju. Začetni zaspanosti in upočasnjenosti lahko sledijo afazija, ataksija, nezavest s hiporefleksijo, hipotermijo in zastojem dihanja.

Diagnoza zastrupitve

Diagnozo zastrupitve z benzodiazepini postavimo na osnovi anamnestičnih podatkov in klinične slike z nezavestjo in hiporefleksijo, ki je ne spremljajo pomembne motnje v delovanju obtočil in navadno tudi ne motnje dihanja. Na voljo so hitri imunski testi, s katerimi lahko potrdimo prisotnost benzodiazepinov v seču, mogoči so lažno negativni izvidi. Toksikološka preiskava krvi na ben-

zodiazepine je navadno zamudna, zato ni pomembna pri odločitvah o načinu zdravljenja zastrupitve.

Zdravljenje zastrupitve

Nujno zdravljenje zastrupitve z benzodiazepini je usmerjeno k ohranjanju življenjskih funkcij. Zagotoviti je treba prosto dihalno pot in zadostno dihanje. Dekontaminacija prebavil se opravi po znanih načelih. Flumazenil je specifični antagonist benzodiazepinskih receptorjev in zato pri zastrupitvah zelo učinkovit protistrup s hitrim delovanjem. Delovati začne v 1–2 minutah po intravenskem dajanju, vrh delovanja doseže v 6–10 minutah, učinek traja do 5 ur. Dajemo ga v začetnem odmerku 0,2 mg intravensko. Če nanj ni odgovora, dodamo 0,3 mg pol minute po prvem odmerku in nadaljujemo z 0,5 mg vsakih 30–60 sekund do zelenega učinka ali do skupno 3 mg (pri otrocih znašajo odmerki po 0,01 mg/kg telesne mase, do skupno 1 mg). Flumazenil lahko pri dolgotrajnejši motnji zavesti damo v intravenski infuziji s hitrostjo 0,1–0,4 mg/h. Ker flumazenil lahko sproži krče, je potrebna previdnost pri kombiniranih zastrupitvah z benzodiazepini in zdravili, ki lahko sprožijo krče (npr. pri hudi zastrupitvi s cikličnimi antidepresivi, ki se kaže z antiholinergično klinično sliko ali simptomi in znaki prizadetosti živčevja ali obtočil), pri bolnikih z epilepsijo, ki se dalj časa zdravijo z benzodiazepini (pri njih s flumazenilom lahko sprožimo epileptični status), in pri bolnikih s poškodbo glave, pri katerih flumazenil

Tabela 3. Farmakokinetične lastnosti izbranih benzodiazepinov in njim podobnih zdravil. $t/2$ – razpolovni čas, V_d – volumen porazdelitve, # zolpidem po svoji kemijski zgradbi ni benzodiazepin, vendar ima podoben farmakodinamski učinek, ki ga lahko prekinemo s flumazenilom.

Zdravilo	Vrh učinka (h)	$t/2$ (h)	Aktivni presnovki	$t/2$ presnovka (h)	V_d (L/kg)	Vezava na proteine (%)
alprazolam	1–2	6,3–26,9	ne	–	0,9–1,6	80
diazepam	0,5–2	20–80	da	40–120	1,1	98
flurazepam	0,5–1	2–3	da	47–100	3,4	97
klonazepam	1–4	18–50	ne	–	3,2	85
lorazepam	2–4	10–20	ne	–	1–1,3	85
midazolam	0,2–2,7	1,5–12	da	1–1,3	1,2–2	97
oksazepam	2–3	6–20	ne	–	0,4–0,8	97
zolpidem#	2–3	1,4–4,5	ne	–	0,54	92

Tabela 4. Farmakokinetične lastnosti moklobemida. $t/2$ – razpolovni čas, V_d – volumen porazdelitve.

Zdravilo	Vrh učinka (h)	$t/2$ (h)	Aktivni presnovki	$t/2$ presnovka (h)	V_d (L/kg)	Vezava na proteine (%)
moklobemid	1–2	2–4,6	da		1,2	50

lahko povzroči porast znotrajlobanjskega tlaka (2, 3).

ZAVIRALCI MONOAMIN-OKSIDAZE

Po kateholaminski hipotezi o nastanku depresij je delovanje noradrenalina na adrenergičnih receptorjih v osrednjem živčevju pri depresivnih osebah pomanjkljivo. Monoamin-oksidaza (MAO) je encim, ki v živčnih celicah osrednjega živčevja (pa tudi v jetrih in črevesju) razgrajuje kateholamine in serotonin. Njena inhibicija povzroči kopičenje biogenih aminov. Ireverzibilni zaviralci MAO so najstarejši med vsemi vrstami znanih antidepressivov. Prvega med njimi so odkrili že leta 1952. Od vseh zaviralcev MAO je danes pri nas uporabljan le moklobemid, ki je reverzibilni zaviralec MAO.

Farmakodinamika

Večina zaviralcev MAO se nanjo veže ireverzibilno in zavre njeno delovanje. Imajo nizek terapevtski indeks, saj je le dva- do trikratno prekoračenje terapevtskega odmerka lahko usodno. Moklobemid je drugačen od drugih zaviralcev MAO, ker se nanjo veže reverzibilno in ima ugodnejši varnostni profil (4). Inhibicija delovanja MAO povzroči kopičenje biogenih aminov, kar v osrednjem živčevju okrepi adrenergično in serotoninergično aktivnost ter s tem izboljšanje simptomov depresije. V perifernem živčevju kopičenje noradrenalina v adrenergičnih nevronih omogoča izrazito potenciranje učinka vseh simpatikomimetikov, ki delujejo posredno preko sproščanja noradrenalina (npr. amfetamini in ekstazi, kokain, efedrin, zaviralci privzema serotonina). Podobno deluje tudi tiramin v nekaterih vrstah hrane (siru, pivu, jogurtu, kvasu, rdečem vinu); tiramin se običajno razgradi z MAO v jetrih, kadar je le-ta zaradi delovanja zaviralcev MAO zavrta, tiramin

povzroči sproščanje noradrenalina (5). Učinek intravensko apliciranih noradrenalina in adrenalina se ne potencira, ker se inaktivirata preko encima katehol-O-metil-transferaze (COMT). Mogoč zaplet interakcije zaviralcev MAO in zaviralcev privzema serotonina je tudi t.i. serotoniniski sindrom, ki ga označujejo zmedenost, nemir, hipertermija, znojenje, hiperrefleksija in mikolonus.

Farmakokinetika

Farmakokinetične značilnosti moklobemida so opisane v tabeli 4.

Klinična slika zastrupitve

Simptomi in znaki zastrupitve z ireverzibilnimi zaviralci MAO se lahko pri akutnem predoziranjju pojavijo z zakasnitvijo do 24 ur. Kažejo se z izrazitim nemirom, mišičnim tremorjem, mioklonusom, hiperrefleksijo, znojenjem, tahipnejo, tahikardnimi motnjami srčnega ritma, hipertenzijo (le-ta je pri hudih zastrupitvah zelo huda in se lahko zaplete z znotrajlobanjsko krvavitvijo), hipertermijo in večorgansko odpovedjo. Bradikardne motnje srčnega ritma in hipotenzija napovedujejo slabo prognozo (6). Mogoč je tudi pojav predhodno opisanega serotoninkega sindroma. Klinična slika zastrupitve z moklobemidom je navadno manj dramatična, pri nižjih odmerkih omejena na slabost in bruhanje ter motnje zavesti. Pri višjih odmerkih se zastrupitev kaže z motnjo zavesti, nemirom, hiporefleksijo, tahikardijo, povišanim krvnim tlakom in podaljšanjem intervala QT v EKG. Krči pri zastrupitvah z moklobemidom so redki.

Diagnoza zastrupitve

Diagnozo zastrupitve z zaviralci MAO postavimo na podlagi anamneze in klinične slike t.i. simpatikomimetričnega toksidroma. Hitra toksikološka analitika navadno ni mogoča in zato ne prispeva pomembno k odločitvam o zdravljenju zastrupitve.

Zdravljenje zastrupitve

Nujni ukrepi pri zdravljenju zastrupitve z zaviralci MAO so namenjeni zagotavljanju življenjskih funkcij in nujnemu simptomatskemu zdravljenju življenja ogrožajočih stanj, kot so npr. krči, hipertenzija in hipertermija. Dekontaminacija prebavil se izvaja po znanih načelih, vendar se je zaradi možnosti nenadnega pojava epileptičnih krčev izogibamo. Ker je hipertenzija pri zastrupitvi z zaviralci MAO povzročena s prekomernim učinkom kateholaminov, je indicirano zdravljenje z zaviralci α -adrenergičnih receptorjev (fentolaminom ali fenoksibenzaminom) ali intravenskim nitratom. Ko je krvni tlak urejen in če je bolnik še vedno tahikarden, dodamo selektiven zaviralec β -adrenergičnih receptorjev (7).

CIKLIČNI ANTIDEPRESIVI

Leta 1955 so pri iskanju novih vrst antidepressivov neodvisno od raziskav že znanih zaviralcev MAO odkrili skupino cikličnih antidepressivov. Njihova uporaba je močno upadla z odkritjem naslednje generacije antidepressivov v 80. letih prejšnjega stoletja. Poleg zastrupitev pri akutnem predoziranju, lahko naštejemo šest možnih načinov blage do zmerne zastrupitve pri terapevtskem odmerjanju cikličnih antidepressivov, ki so predstavljeni v nadaljevanju.

- Zaradi velike variabilnosti učinkovitih terapevtskih odmerkov navadno začnemo zdraviti z nizkimi odmerki cikličnih antidepressivov, ki jih postopno in po potrebi zvišujemo, da dosežemo želeni terapevtski učinek. Bolniki se pri tem načinu lažje navadijo nekaterih njihovih neželenih učinkov. Bolniki, pri katerih zdravljenje že začnemo z višjimi odmerki, pa pogosteje razvijejo klinično sliko zastrupitve.
- Zastrupitev je lahko posledica interakcij cikličnih antidepressivov in zdravil s podobnim farmakodinamskim učinkom (npr. antipsihotikov, antihistaminikov).
- Delež populacije predstavljajo t. i. »počasni presnavljalci«, pri katerih pride zaradi počasne presnove cikličnih antidepressivov do razmeroma višje koncentracije zdravil v krvi.

- Obstajajo številna zdravila, ki s svojim delovanjem zavrejo presnovo cikličnih antidepressivov in na ta način prispevajo k njihovi toksičnosti.
- Nekateri ljudje so zaradi svojih spremljajočih bolezni (npr. bolniki z boleznimi srca) občutljivejši za njihove toksične učinke.
- Ciklični antidepressivi v kombinaciji z zaviralci privzema serotonina lahko povzročijo serotoninški sindrom (8).

Farmakodinamika

Ciklični antidepressivi preprečujejo ponovni privzem kateholaminov in serotonina v osrednjem živčevju. Na ta način potencirajo adrenergično in serotoninergično aktivnost ter popravijo simptome depresije. Po tovrstnem mehanizmu tudi potencirajo učinke eksogenih biogenih aminov na obtočila, kar lahko povzroči tahikardne motnje srčnega ritma in hipertenzijo. K temu dodatno prispeva še njihov antiholinergični učinek, ki ga označujejo še motnje zavesti, motnje vida zaradi okvarjene akomodacije, suha usta, upočasnjena peristaltika, zastoj seča in široki zenici. Zavra α_2 -adrenergičnih receptorjev lahko pride do vazodilatacije in posledične hipotenzije. Zelo pomemben odraz toksičnosti cikličnih antidepressivov je depresija miokarda in motnje prevajanja zaradi zavore hitrih natrijevih kanalčkov. V osrednjem živčevju se znaki zastrupitve kažejo kot kombinacija antiholinergičnih učinkov in krčev. Terapevtska širina cikličnih antidepressivov je majhna, že manj kot desetkratno predoziranje lahko povzroči znake hude zastrupitve.

Farmakokinetika

V tabeli 5 so našteje določene farmakokinetične značilnosti nekaterih izbranih cikličnih antidepressivov.

Klinična slika zastrupitve

Zastrupitev s cikličnimi antidepressivi se lahko kaže z antiholinergično klinično sliko, motnjami v delovanju srčnožilnega sistema in/ali krči. Slika zastrupitve se navadno razkrije znotraj prve ure po zaužitju, a se zaradi antiholinergičnega učinka na prebavilih in nepravilne absorpcije zdravil lahko pojavi tudi kasneje.

Tabela 5. Farmakokinetične lastnosti izbranih cikličnih antidepresivov. $t/2$ – razpolovni čas, V_d – volumen porazdelitve.

Zdravilo	Vrh učinka (h)	$t/2$ (h)	Aktivni presnovki	$t/2$ presnovka (h)	V_d (L/kg)	Vezava na proteine (%)
amitriptilin	4	9–25	da	18–35	8	95
doksepin	2	8–15	da	28–52	9–33	80
klomipramin	3–4	20–40	da	54–77	10–20	97
maprotilin	8–16	21–50	da	–	18–22	90

Antiholinergično klinično sliko označujejo: nemir, delirij, motnje zavesti do kome, široki zenici, vroča, suha in pordela koža, suhe sluznice, tahikardija, ileus, zastoj seča ter mioklonični zgbiki.

Motnje v delovanju srca in ožilja se kažejo kot motnje v prevajanju, motnje srčnega ritma in hipotenzija. Pri zastrupitvi je v zapisu EKG običajno prisotna sinusna tahikardija s podaljšanjem PR (atrioventrikularni bloki raznih stopenj), QRS (širok kompleks QRS je praviloma znak hude zastrupitve) in intervala QT (redkeje kot polimorfna prekatna tahikardija oz. *torsade de pointes*). Na drugi strani bradikardija predstavlja znak hude zastrupitve in je kazalec slabe prognoze. Hipotenzija je pogosta kot znak periferne vazodilatacije, takrat je običajno blaga in reverzibilna. Lahko pa je hipotenzija posledica depresije miokarda in takrat je navadno odporna na zdravljenje.

Epileptični krči so pogost znak toksičnosti cikličnih antidepresivov. V kombinaciji z motnjami uravnavanja telesne temperature (nezmogljivost znojenja) lahko privedejo do hude hipertermije z rhabdmiolizo, okvare osrednjega živčevja, večorganske odpovedi in smrti (9).

Diagnoza zastrupitve

Na zastrupitev s cikličnimi antidepresivi moramo posumiti pri vsakem bolniku z motnjo zavesti, krči in širokimi kompleksi QRS. Hitra toksikološka analitika navadno ni mogoča.

Zdravljenje zastrupitve

Zdravljenje zastrupitve s cikličnimi antidepresivi začnemo z nujnimi ukrepi za zagotavljanje življenjskih funkcij in nujnim simptomats-

kim zdravljenjem življenja ogrožajočih zapletov, kot so krči (z benzodiazepini), hipertermija (z antikonvulzivi ali zaviralci motorične ploščice), hipotenzija (simptomatski ukrepi, pa vse do zunanjega telesnega obtoka za premostitev refraktarnega kardiogenega šoka) in motnje srčnega ritma (farmakološki ukrepi ali vstavitve začasnega srčnega spodbujevalnika). Dekontaminacija prebavil je zaradi antiholinergične simptomatike smiselna tudi več kot eno uro po zaužitju zdravil. Med specifičnimi zdravili se pri bolnikih s podaljšanim kompleksom QRS uporablja natrijev bikarbonat v naslednjih odmerkih: najprej 1–2 mEq/kg telesne mase kot intravenski bolus v 1–2 minutah, ki ga ponovimo po potrebi (70 kg težkemu človeku damo približno 100 mL 1M NaHCO₃). Fizostigmin ni specifični protistrup in se ga ne uporablja redno. Zaradi svojega učinka lahko poslabša motnje prevajanja in povzroči asistolijo, dodatno oslabi krčljivost srčne mišice, poglobi hipotenzijo in poveča pojavnost krčev.

NOVEJŠI ANTIDEPRESIVI

V 80. letih prejšnjega stoletja je postopen razvoj raziskav serotonergične aktivnosti privedel do predstavitev novih vrst antidepresivov. Prvi med njimi je leta 1988 na tržišče prišel fluoksetin, ki spada v skupino selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI). Za njim so sledili še drugi antidepresivi z bolj ali manj selektivnim učinkom na serotoninski, dopaminski ali noradrenergični sistem. V primerjavi s cikličnimi antidepresivi in zaviralci MAO so ti antidepresivi varnejši in znaki zastrupitve pri njih so manj izraziti.

Farmakodinamika

Predstavniki novih vrst antidepresivov so raznoliki; bolj ali manj selektivno delujejo na monoaminskih sinapsah osrednjega živčevja, najpogosteje kot zaviralci privzema enega ali drugega monoamina (serotonina, dopamina, noradrenalina) (tabela 6). V nekaj tednih po začetku zdravljenja pride v osrednjem živčevju do zmanjšanja števila adrenergičnih in serotoninskih receptorjev. To časovno sovpada s pojavom kliničnega učinka in predstavlja potencialno razlago, zakaj se klinični učinek pojavi šele po nekaj tednih od začetka zdravljenja. Terapevtski indeks teh antidepresivov je visok, saj navadno tudi več kot desetkratni terapevtski odmerki ne povzročijo znakov hude zastrupitve (10).

Tabela 6. Način delovanja nekaterih novejših antidepresivov. SSRI – selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, SNRI – zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, NaSSA – noradrenergični in selektivni serotoninski antidepresivi, SARI – serotoninski antagonisti in zaviralci ponovnega privzema serotonina, SSRE – povečevalci serotoninskega privzema.

Zdravilo	Način delovanja
escitalopram	SSRI
citalopram	SSRI
fluoksetin	SSRI
fluvoxamin	SSRI
paroksetin	SSRI
sertralin	SSRI
duloksetin	SNRI
milnacipran	SNRI
venlafaksin	SNRI
mirtazapin	NaSSA
mianserin	NaSSA
trazodon	SARI
tianeptin	SSRE

Farmakokinetika

V tabeli 7 so našteje nekatere farmakokinetične značilnosti nekaterih novejših antidepresivov.

Klinična slika zastrupitve

Največ kliničnih izkušenj je zbranih o zastrupitvah s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI). Večina teh antidepresivov pri predoziranju izraža zaviralni učinek v osrednjem živčevju, ki se kaže kot ataksija, zaspanost in nezavest. Dihalna odpoved je redka, a mogoča v kombinaciji z drugimi zaviralci centralnega živčevja. Krči se pojavijo le izjemoma. Nimajo pomembnega antiholinergičnega niti kardiotoksičnega učinka. Med učinki na ožilje sta najpogostejši blaga in reverzibilna hipotenzija ter sinusna tahikardija. Zaviralci privzema serotonina lahko sami, v kombinaciji z zaviralci MAO ali cikličnimi antidepresivi povzročijo serotoninski sindrom. Le-tega označujejo zmedenost, nemir, hipertermija, znojenje, hiperrefleksija in mioklonus. Pojavi se lahko šele več tednov po prekinitvi zdravljenja z enim od omenjenih skupin zdravil, opisan je bil tudi pri predoziranju SSRI ali kombinaciji različnih SSRI (11–13).

Diagnoza zastrupitve

Na zastrupitev posumimo pri bolnikih z anamnezo depresije, ki imajo motnjo zavesti, so brez krčev in sprememb v EKG. Hitra toksikološka analitika ni na voljo in ne pomaga pri odločitvah o zdravljenju.

Zdravljenje zastrupitve

Nujni ukrepi pri zdravljenju zastrupitve so namenjeni zagotavljanju in vzdrževanju življenjskih funkcij ter simptomatskemu zdravljenju življenja ogrožajočih zapletov, kot so krči,

Tabela 7. Farmakokinetične lastnosti nekaterih novejših antidepresivov. $t/2$ – razpolovni čas, V_d – volumen porazdelitve.

Zdravilo	Vrh učinka (h)	$t/2$ (h)	Aktivni presnovki	$t/2$ presnovka	V_d (L/kg)	Vezava na proteine (%)
fluoksetin	6–8	70	da	4–16 dni	1000–7200	94
mirtazapin	1,5–2	20–40	da	25 h	107	85
paroksetin	3–8	21	–	–	8,7	95
sertralin	4–8	28	da	60–100 h	20	99
venlafaksin	1–2	5	da	11 h	6–7	30

nezavest in hipotenzija. Specifičnih zdravil za zdravljenje zastrupitev s tovrstnimi antidepresivi ne poznamo (14).

ZAKLJUČEK

Zastrupitve s psihotropnimi zdravili v Sloveniji so epidemiološko med najpomembnejšimi vzroki zastrupitev. Klinično se v večini primerov kažejo z motnjami zavesti, ki jih glede na

vrsto zdravila spremljajo drugi klinični znaki (pri cikličnih antidepresivih npr. antiholinergični sindrom in motnje srčnožilnega sistema ter krči). Zdravljenje je v večini primerov simptomatsko, usmerjeno v zagotavljanje in vzdrževanje življenjskih funkcij. Pri zastrupitvah z benzodiazepini nam je v pomoč pri zdravljenju specifični protistrup flumazenil.

LITERATURA

1. Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM, et al. Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. *BMJ* 1995; 310: 219–21.
2. Tsutaoka B. Benzodiazepines. In: Olson KR, ed. *Poisoning & Drug Overdose*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 129–31.
3. Wallace KL, Brooks DE. Anxylitics/Sedative-Hypnotics. In: Brent J, Wallace K, Burkhart K, et al, eds. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 533–46.
4. Brodribb TR, Downey M, Gilbar PJ. Efficacy and adverse effects of mocllobemide (letter). *Lancet* 1994; 343: 475.
5. Berlin I, Lecrubier Y. Food and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors. How safe are the newer agents? *CNS Drugs* 1996; 5: 403–13.
6. Benowitz NL. Monoamine Oxidase Inhibitors. In: Olson KR, ed. *Poisoning & Drug Overdose*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 269–71.
7. Mills KC. Monoamine Oxidase Inhibitors. In: Brent J, Wallace K, Burkhart K, et al, eds. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 485–94.
8. Mills KC. Cyclic antidepressants. In: Brent J, Wallace K, Burkhart K, et al, eds. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 475–84.
9. Benowitz NL. Antidepressants, Tricyclic. In: Olson KR, ed. *Poisoning & Drug Overdose*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 90–3.
10. Mills KC. Serotonergic antidepressants. In: Brent J, Wallace K, Burkhart K, et al, eds. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 495–503.
11. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112–20.
12. Olsen D, Dart R, Robinett M. Severe serotonin syndrome from escitalopram overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 744–5.
13. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003; 96: 635–42.
14. Benowitz NL. Antidepressants, General (Noncyclic). In: Olson KR, ed. *Poisoning & Drug Overdose*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 88–90.

Prispelo 6. 1. 2009