

Grega Kragelj¹, Lucija Šarc²

Zastrupitev z antipsihotikom flufenazinom – prikaz primera

Fluphenazine Poisoning – Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zastrupitev, flufenazin, tipični antipsihotiki

Antipsihotiki so heterogena skupina zdravil, ki imajo široko paleto uporabe. Zastrupitve z antipsihotiki so pri nas po pogostosti na osmem mestu v skupini namernih zastrupitev z zdravili. Zaradi številnih tarčnih receptorjev, stranskih učinkov, ki so prisotni že v terapevtskem območju, in odmerka odvisnih učinkov, ki jih imajo antipsihotiki, se klinične slike zastrupitev z njimi lahko medsebojno močno razlikujejo. V prispevku prikazujemo bolnika, ki je zaužil večjo količino flufenazina.

ABSTRACT

KEY WORDS: poisoning, fluphenazine, typical antipsychotic

Antipsychotics are a heterogeneous group of drugs with multiple usages. Poisoning with antipsychotics is the eighth most common poisoning with drugs affecting the neural system. Due to a high number of target receptors, side effects occurring already at therapeutic doses and dose-dependent effects, every poisoning has its unique clinical presentation. In this paper we present a patient, intoxicated with fluphenazine.

¹ Grega Kragelj, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; grega.kragelj@gmail.com

² Asist. dr. Lucija Šarc, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

V Sloveniji so zastrupitve z zdravili, ki vplivajo na živčevje (psihofarmaki), dokaj pogoste. V večini primerov so posledica poskusa samomora (po podatkih študije iz leta 2008 je bilo namreč med vsemi zastrupitvami kar 84,5 % zastrupitev namernih). Med zastrupitvami z zdravili so sicer na prvem mestu benzodiazepini, antipsihotiki pa na osmem, pri čemer so zastrupitve z benzodiazepini več kot 10-krat pogostejše (1).

Ravno zaradi relativno redko opisanih primerov in zanimive motorične simptomatike v prispevku na kratko opredeljujemo delitev antipsihotikov, njihovo farmakokinetiko in farmakodinamiko, nato pa se na podlagi kliničnega primera podrobneje posvečamo zastrupitvi s flufenazinom.

ANTIPSIHOTIKI

Antipsihotiki so heterogena skupina zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje psihoz ali težko vodljive depresije s psihotičnimi simptomi. Delujejo predvsem kot antagonisti dopaminskih receptorjev D_2 v mezolimbicnem in mezokortikalnem sistemu. Receptorje D_2 najdemo tudi v drugih možganskih strukturah, npr. v kemoreceptorski prožilni coni, hipotalamusu in nigrostriatni poti. Za razumevanje klinične slike zastrupitve je pomembna predvsem nigrostriatna pot, ki sodeluje pri koordinaciji hotenih gibov; ob zavori nigrostriatnih receptorjev D_2 pride do številnih stranskih učinkov motoričnega sistema, ki jih bomo opisali v nadaljevanju (2).

Antipsihotike v praksi delimo glede na njihove klinične učinke na tipične in atipične. Atipični antipsihotiki v primerjavi s tipičnimi povzročajo manj ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Nekateri avtorji danes tej trditvi sicer oporekajo, vendar bo delitev verjetno še nekaj časa ostala v uporabi (3). Flufenazin, s katerim je prišlo do zastrupitve v našem primeru, sodi med tipične antipsihotike, zaradi česar se v nadaljevanju omejujemo predvsem na opis tipičnih antipsihotikov.

Tipične antipsihotike lahko dalje delimo tudi na podlagi kemijske zgradbe na (4):

- butirofenone (droperidol, haloperidol),
- difenilbutilpiperidine,
- fenotiazine (klorpromazin, promazin, flufenazin) in
- tioksantene (flupentiksol, zuklopentiksol).

Mehanizem delovanja tipičnih antipsihotikov

Kot smo že opisali, je pri antipsihotikih v ospredju antagonistično delovanje na receptorjih D_2 mezolimbicnega in mezokortikalnega trakta, kjer z zavoro prenosa signala učinkujejo predvsem na pogosto prisotne pozitivne simptome psihoz (npr. halucinacije). Za tipične antipsihotike je obenem značilno, da le slabo odpravljajo negativne simptome psihoz (anhedonija, socialni umik, otopelost itd.), kar nekateri avtorji pripisujejo (pre)šibkemu antagonizmu na 5-hidroksitriptaminskih (serotoninskih) receptorjih tipa 2 (receptorji $5-HT_2$) mezokortikalne poti (5). Tipični antipsihotiki delujejo še kot antagonisti muskarinskih receptorjev M_1 in M_2 in α -adrenergičnih receptorjev (6). Zavarajo tudi napetostno odvisne hitre natrijeve kanalčke in kalijeve kanalčke srčne mišičnine, kar lahko povzroči razširjenje kompleksa QRS, podaljšanje dobe QT in celo polimorfno prekatno tahikardijo – *torsades de pointes* (7–10).

Stranski učinki zdravljenja s tipičnimi antipsihotiki

Večina tipičnih antipsihotikov ima pogosto že v terapevtskem območju različne stranske učinke, katerih vzrok je delovanje antipsihotikov na več receptorjev (11).

Znaki spremembe kognitivnih funkcij

Antagonistično delovanje na histaminske receptorje H_1 lahko povzroča stranske učinke, kot so zmanjšanje koncentracije, umirjenost in apatičnost ali zaspanost. V kombinaciji z antagonizmom receptorjev M_1 in receptorjev D_2 izven mezolimbicnih poti lahko

pride tudi do zmedenosti, zamračenosti, motenj spomina ali delirija (12).

Periferni antiholinergični znaki

Zaradi antagonističnega delovanja na periferne muskarinske receptorje so lahko prisotni različni antiholinergični simptomi in znaki (midriaza in motnje vida, suha ustna sluznica, tahikardija, zaprtje itd.) (4, 13).

Ekstrapiramidni stranski učinki

Pod pojmom ekstrapiramidni stranski učinki razumemo vse klinične znake, ki so posledica nehotene mišične aktivnosti. Najpogostejše so prisotni pri uporabi visokopotentnih tipičnih antipsihotikov, vendar pa se lahko pojavijo pri uporabi kateregakoli antipsihotika. Glavna vzroka za njihov nastanek naj bi pri tipičnih antipsihotikih (v primerjavi z atipičnimi) bila šibkejši antagonizem receptorjev 5-HT_{2A} in dolgotrajnejša vezava na receptorje D₂ nigrostriatnih poti (4, 14).

Med ekstrapiramidne stranske učinke sodijo akutne distonije (tudi opistotonus), psihomotorični nemir (akativizacija), parkinsonizmi in tardivne diskinezije. Opis posameznih ekstrapiramidnih stranskih učinkov presega namen tega članka.

Maligni nevroleptični sindrom

Maligni nevroleptični sindrom je urgentno stanje, katerega patofiziološko ozadje še ni natančno poznano. Opredelitev sindroma je dokaj ohlapna, pri čemer so najpogostejše vključeni kriteriji ekstrapiramidna simptomatika, hipertermija in avtonomna disfunkcija s povečanjem znojenja, nihanji krvnega tlaka in porastom srčne frekvence. Druge značilne spremembe zajemajo tudi spremembo zavesti, povišano koncentracijo levkocitov v krvi, dvig nivoja serumske kreatinkinaze itd.

Po navadi nastane pri uporabi tipičnih antipsihotikov, vendar lahko do sindroma pride tudi ob uporabi atipičnih antipsihotikov, nekaterih antiemetikov in celo nenadnem prenehanju uporabe dopaminskih ago-

nistov. Prepoznavanje sindroma je nujno, saj lahko le s prekinitvijo vnosa vzročnega zdravila in podpornim zdravljenjem rešimo bolnikovo življenje (15).

ZASTRUPITEV S TIPIČNIMI ANTIPSIHOTIKI

Zastrupitev z antipsihotiki je najpogostejša pri samomorilnih osebah, naj bo to načrtna ali impulzivna odločitev. Do nenamerne zastrupitve pride le redko in predvsem pri otrocih.

Klinična slika zastrupitve

Zastrupitev z antipsihotiki nima enoznačne klinične slike, posamezne zastrupitve se namreč med seboj razlikujejo glede na zaužiti odmerek, obliko (preparati s podaljšanim sproščanjem, depo preparati itd.) in nenazadnje glede na vrsto antipsihotika. Ne smemo pozabiti na to, da se nekateri izmed stranskih učinkov antipsihotikov lahko pokažejo tudi pri prekomernem vnosu antipsihotika (t. i. idiosinkrazični ali od doze neodvisni, nepredvidljivi stranski učinki).

Najpogostejše pride do sprememb delovanja osrednjega živčevja z različno izraženo stopnjo motnje zavesti, medtem ko je popolna zavora delovanja dihalnega centra redka (4). Lahko so prisotni tudi drugi simptomi motenj delovanja osrednjega živčevja, npr. nemir, agitiranost, delirij ali halucinacije, ki jih lahko zmotno pripisujemo osnovni psihiatrični bolezni.

Nekateri antipsihotiki močno inhibirajo muskarinske receptorje in zastrupitev se lahko kaže s polno razvito sliko antiholinergičnega sindroma: midriaza, suhe sluznice in zmanjšano potenje, tahikardija ter retenca urina in blata. Tisti antipsihotiki, ki delujejo na α 1-adrenergične receptorje, lahko v visokem odmerku povzročijo hipotenzijo. Možne so tudi motnje srčnega ritma, ki so bile opisane v razdelku Mehanizem delovanja tipičnih antipsihotikov. Vsi antipsihotiki tudi povečajo možnost nastanka epileptičnih krčev (13).

UKREPI OB ZASTRUPITVI Z ANTIPSIHOTIKI

Splošni ukrepi zajemajo tiste vrste simptomatskega in podpornega zdravljenja, ki pripomorejo k izboljšanju izida zastrupitve, ne da bi specifično, tarčno delovali na strupeno snov ali njeno prijemašče. Pri zastrupitvi z antipsihotiki poskrbimo za zaščito bolnika z zoženo zavestjo ali nezavestjo. Pretehtati je treba, ali moramo bolnika intubirati (motnje dihanja, bruhanje ob oslavljenem žrelnem refleksu itd.). Varujemo ga pred mehanskimi poškodbami v primeru krčev in umirimo krče z zdravili (16).

Z dekontaminacijo (izpiranje želodca, dajanje aktivnega oglja in odvajala), zmanjšamo količino strupene snovi, še preden se absorbira v telo. Za izpiranje želodca se odločamo predvsem glede na čas, ki je pretekel od zaužitja. Praviloma izpiranje želodca izvajamo znotraj prve ure po zaužitju velike količine toksične snovi, če ni kontraindikacij; pri nekaterih antipsihotikih, ki imajo izraženo antiholinergično delovanje in upočasnijo peristaltiko, pa lahko tudi po nekoliko daljšem času. Damo aktivno oglje in odvajalo. Poskrbimo, da bo bolnik po štirih do šestih urah po uvedbi aktivnega oglja odvajal blato.

Antipsihotiki imajo velik volumen porazdelitve, zato metode pospešene eliminacije, kot sta hemodializa in hemoperfuzija, niso učinkovite. Učinkovitost ponavljajočih odmerkov oglja ni raziskana. Poskrbimo za dobro hidracijo, ob čemer smo pozorni na morebitno retenco urina (17).

Sicer je zdravljenje zastrupitev z antipsihotiki simptomatsko, saj specifičnega antidota ni. Ekstrapiramidne stranske učinke zdravimo z biperidenom, epileptične krče z diazepamom, pri motnjah srčnega ritma zaradi širokega kompleksa QRS pa dajemo natrijev bikarbonat. Maligni nevroleptični sindrom zdravimo s hlajenjem telesa, hidracijo in odmerjanjem dantrolena oziroma bromokriptina (4, 13, 18).

Asimptomatskemu zastrupljencu moramo nadzirati življenjske funkcije vsaj šest ur, po zaužitju pripravkov s podaljšanim sproščanjem 24 ur, sicer pa toliko časa, dokler so prisotni simptomi in znaki, ki zahtevajo stalno spremljanje.

PRIKAZ PRIMERA

Dvaintridesetletni bolnik je zvečer na dan sprejema zaužil neznano količino tablet flufenazina. Iz anamneze ni bilo mogoče ugotoviti, ali je šlo za namerno zastrupitev v samomorilne namene ali za nenamerno zaužitje supraterepevskega odmerka zdravila. Svojci so ga našli ležati negibnega na tleh in povedali, da v tem položaju ni mogel biti več kot pol ure. Poklicali so reševalno službo.

Ob pregledu v urgentni ambulanti je bil v opistotonusu, neodziven na bolečino, ocena po Glasgowski lestvici kome je bila 3, dihal je spontano s frekvenco 16/min, nasičenost krvi s kisikom brez dodanega kisika je bila 97 %, krvni tlak 120/70 mmHg in telesna temperatura 36,1 °C. Koža je bila topla, suha in normalne barve, pogled odklonjen v desno, zenice so bile široke in odzivne na svetlobo. Vrat je bil zaradi opistotonusa rigid. Dihanje nad pljuči je bilo normalno slišno, srčna akcija je bila ritmična s frekvenco do 122/min. Trebuh je bil v nivoju prsnega koša, brez tipnih patoloških rezistenc in s slišno peristaltiko. Okončine so bile brez edemov, s simetrično tipnimi perifernimi pulzi.

Po nasvetu konziliarnega toksikologa iz Centra za zastrupitve so napravili lavažo želodca, dali aktivno oglje v odmerku 1 g/kg telesne teže in salinčno odvajalo (magnezijev sulfat). Zaradi opistotonusa je prejel biperiden 2,5 mg intravensko.

Dvanajstkanalni EKG je pokazal sinusni ritem s frekvenco 118/min in vertikalno srčno os. Ob psihomotoričnem nemiru, ki je bil prisoten, je bila osnovna krivulja tako žagasta, da subtilnih sprememb ni bilo moč ocenjevati. Laboratorijski izvidi so bili brez

posebnih odstopanj. Bolnik je bil 10 ur opazovan v intenzivni enoti na urgenci in nato premeščen na Center za zastrupitve. Prejel je 500 ml 5 % glukoze in 500 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida. V času zdravljenja se je še trikrat pojavil opistotonus, ki je bil uspešno prekinjen z intravenskim odmerkom 2,5 mg biperidena.

Ko je bolnik postal pogovorljiv, je bilo opaziti razvit psihomotorični nemir, ki bi lahko bil povezan tako s predobstoječim psihiatričnim obolenjem kot z zastrupitvijo s flufenazinom. Konziliarni psihiater, ki ga je obravnaval, je prišel do zaključka, da bolnik ni akutno samomorilno ogrožen. Zdravljenje s flufenazinom je bilo prekinjeno in namesto slednjega uveden atipični antipsihotik kvetiapin po individualni shemi. Iz bolnišnice je bil odpuščen tretji dan po zastrupitvi in ob tem ni imel več ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Tudi spremembe mentalnega statusa so izzvenele.

RAZPRAVA

Zastrupitve z antipsihotiki so večinoma namerne in se medsebojno močno razlikujejo po klinični sliki, kar je posledica številnih dejavnikov. Posamezni antipsihotiki imajo različno afiniteto do receptorjev, številni antipsihotiki so dostopni v različnih oblikah, kar tudi vpliva na razvoj klinične slike (npr. tablete s podaljšanim sproščanjem, depo preparati itd.), in nena zadnje, bolniki prejmejo različne odmerke antipsihotika (19). Opisani bolnik je po zaužitju velikega odmerka flufenazina razvil nekatere značilne simptome in zna-ke zastrupitve.

Kot smo omenili že prej, je za zastrupitev z antipsihotiki najbolj značilna sprememba zavesti, ki lahko sega od zmedenosti in zamračenosti do kome, pri kateri je potrebna intubacija in umetno predihavanje bolnika. Pri opisanem bolniku je bila prisotna koma (ocena po Glasgowski lestvici 3), vendar se zaradi zadovoljivega dihanja niso odločili za intubacijo.

Od ekstrapiramidne simptomatike, ki lahko nastane ob zaužitju supraterepevtskega odmerka antipsihotika, je bil pri predstavljenem bolniku prisoten opistotonus. Ekstrapiramidni stranski učinki se pogosteje razvijejo pri tipičnih antipsihotikih, ki imajo večjo afiniteto do receptorjev D_2 in manjši učinek na receptorje 5-HT₂. Čeprav manj pogosto, se ekstrapiramidni znaki lahko pojavijo tudi pri zdravilih proti slabosti, ki prav tako zavirajo receptorje D_2 (4).

Za prekinitev opistotonusa in drugih akutnih distonij se najpogosteje uporabljajo antiholinergiki (benztropin, biperiden) ali antihistaminski preparati (difenhidramin), ki hitro učinkujejo. V primeru zaužitja velikih količin antipsihotika ali zaužitja preparatov s podaljšanim sproščanjem se akutna distonija lahko ponovi, saj imajo antiholinergiki in antihistaminski preparati kratko razpolovno dobo (20, 21). Pri našem bolniku je bila štirikrat potrebna ponovitev odmerka biperidena.

Drugi ukrepi pri zastrupitvi s flufenazinom so prav tako simptomatski, saj specifičen protistrup ne obstaja. Izpiranje želodca in dajanje aktivnega oglja sta preprosta in lahko dostopna ukrepa, ki sta – če sta izvedena znotraj kratkega časovnega okna – tudi učinkovita. Pri opisanem bolniku bi se sicer lahko spraševali, ali je izpiranje želodca upravičeno, kajti pri bolnikih z zožano zavestjo lahko ob izpiranju pride do aspiracije želodčnega izpirka, kar vodi v številne zaplete (22).

Za flufenazin v visokih odmerkih so značilne spremembe EKG, ki pa jih pri našem bolniku v začetku ni bilo moč odkriti zaradi tehnično slabega posnetka. Ob umiritvi ekstrapiramidnih stranskih učinkov kljub temu niso bile prisotne, zato sklepamo, da zaužiti odmerek flufenazina ni bil tako zelo visok, kar se sklada tudi z naknadno pridobljenimi anamnestičnimi podatki (23).

ZAKLJUČEK

Zastrupitve z antipsihotiki so pri nas večinoma namerne v sklopu samomorilnega dejanja. Antipsihotiki delujejo na številne receptorje tako v osrednjem živčevju kot periferno, zaradi česar je klinična slika

zastrupitev raznolika in ob izraženi ekstrapiramidni simptomatiki ali pri malignem nevroleptičnem sindromu celo dramatična. Zdravljenje zastrupitev je simptomatično, ob čemer je treba poskrbeti za ustrezno intenzivno spremljanje bolnika.

LITERATURA

1. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili. *Zdrav Vestn.* 2008; 77 (1): 39–45.
2. Trosch RM. Neuroleptic-induced movement disorders: deconstructing extrapyramidal symptoms. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52 (12 Suppl): S266–71.
3. Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet.* 2009; 373 (9657): 4–5.
4. Juurlink DN. Antipsychotics. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies.* New York: McGraw Hill; 2011. p. 1003–15.
5. Psychopharmacology Institute. First-generation antipsychotics [internet]. Mendoza: Psychopharmacology Institute; c2013 [citirano 2014 Jan 5]. Dosegljivo na: <http://psychopharmacologyinstitute.com/antipsychotics/first-generation-antipsychotics/?full-site=true>
6. Brosda J, Jantschak F, Pertz HH. α_2 -adrenoreceptors are targets for antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl).* 2014; 231 (5): 801–12.
7. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58 (12): 1161–7.
8. Taylor D. Typical and atypical antipsychotics increase risk of sudden cardiac death. *Evid Based Ment Health.* 2009; 12 (3): 92.
9. Raschi E, Poluzzi E, Godman B, et al. Torsadogenic risk of antipsychotics: combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e81208.
10. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet.* 2000; 355 (9209): 1048–52.
11. Lapid MI, Cunningham JL, Hugo Z, et al. Acute dystonia associated with paliperidone overdose. *Psychosomatics.* 2011; 52 (3): 291–4.
12. Nasrallah HA, Mulsvihill T. Iatrogenic disorders associated with conventional vs. atypical antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry.* 2001; 13 (4): 215–27.
13. Murray L, Daly F, Little M. *Toxicology handbook.* 2nd ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2010. p. 320–2.
14. Ohno Y, Shimizu S, Tokudome K. Pathophysiological roles of serotonergic system in regulating extrapyramidal motor functions. *Biol Pharm Bull.* 2013; 13 (9): 1396–400.
15. Krokter Kogoj T, Kogoj A. Nevroleptični maligni sindrom in prikaz primera. *Med Razgl.* 2011; 50 (4): 447–60.
16. Možina M, Jamšek M. Dekontaminacija in eliminacija strupov. *Med Razgl.* 2009; 48 (1–2): 19–27.
17. Ciranni MA, Kearney TE, Olson KR. Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs: a 10-year, retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70 (1): 122–9.
18. Back I, Taubert M. Akathisia and an unusual symptomatic treatment: a case report. *Palliat Med.* 2007; 21 (8): 713–5.
19. Porsolt RD, Castagne V, Hayes E, et al. Nonhuman primates: translational models for predicting antipsychotic induced movement disorders. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013; 347 (3): 542–6.

20. Ilyna RY, Pasynkova OO, Ziganshina LE. Predicting and managing adverse reactions of psychotropic drugs. *Int J Risk Saf Med.* 2013; 25 (2): 95–103.
21. Jesić MP, Jesić A, Filipović JB, et al. Extrapyramidal syndromes caused by antipsychotics. *Med Pregl.* 2012; 65 (11–12): 521–6.
22. Nudelman E, Vinuela LM, Cohen CI. Safety in overdose of quetiapine: a case report. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59 (8): 433.
23. Michelsen JW, Meyer JM. Cardiovascular effects of antipsychotics. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7 (7): 829–39.

Prispelo 22. 2. 2014