

ZASTRUPITVE Z ZDRAVILI DRUG POISONING

AVTOR / AUTHOR:

Vid Leban, dr. med.

doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

*Center za zastrupitve, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7,
1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: miran.brvar@kolj.si

1 UVOD

Zastrupitve z zdravili v Sloveniji, podobno kot v drugih razvitih državah, predstavljajo dve tretjini vseh prijavljenih zastrupitev odraslih bolnikov (1–7). V vseh razvitih državah se delež zastrupitev z zdravili postopno povečuje, po drugi strani pa se zmanjšuje delež zastrupitev s pesticidi, strupenimi živalmi in rastlinami, ki pa še vedno prevladujejo v nerazvitih kmetijskih državah Afrike in Azije (8).

Večina zastrupitev z zdravili je posledica namernih zaužitij zdravil v samomorilne namene v domačem stanovanju (1, 2). Zastrupitve z zdravili v samomorilne namene so pri nas najpogostejše spomladi, nekoliko manjši vrh v pogostosti pa je tudi jeseni, kar se ujema s podatki o zastrupitvah z zdravili v Veliki Britaniji (7), medtem ko so na primer v Grčiji zastrupitve v samomorilne namene pogostejše spomladi in poleti (9). Zastrupitve v samomorilne namene naj bi bile jeseni in pozimi vse pogostejše proti severu Evrope, kar povezujejo z vse šibkejšo in krajšo dnevno svetlobo (9). Poskusi samomorov z zastrupitvijo z zdravili so podobno kot v drugih državah EU tudi pri nas pogostejši pri ženskah (1, 2, 6, 7, 10–14). Ženske v Sloveniji pogosteje zaužijejo zdra-

POVZETEK

Zastrupitve z zdravili v Sloveniji predstavljajo dve tretjini zastrupitev odraslih bolnikov, večinoma zaradi namernih zastrupitev v samomorilne namene. Najpogostejše so zastrupitve z zdravili z delovanjem na živčevje (80 %). 45 % zdravil, zaužitih v samomorilne namene, predstavljajo anksiolitiki, hipnotiki in sedativi, kjer prevladujejo benzodiazepini. Po pogostosti jim sledijo zastrupitve z antipsihotiki in antidepresivi ter zdravili za bolezni mišično-skeletnega sistema, predvsem analgetiki. Najpogostejši znak hude zastrupitve z zdravili je motnja zavesti. Zdravljenje je simptomatsko in pri nekaterih zdravilih tudi specifično z antidoti, zato moramo za uspešno zdravljenje zastrupitev z zdravili poznati njihovo toksikokinetiko in toksikodinamiko. Za izboljšanje preprečevanja in zdravljenja zastrupitev potrebujemo podatke o vseh zastrupitvah v Sloveniji, kar pa lahko dosežemo le z rednim prijavljanjem zastrupitev v Register zastrupitev Republike Slovenije.

KLJUČNE BESEDE:

zastrupitve, zdravila, poskus samomora

ABSTRACT

Drug intoxications in Slovenia account for about two-thirds of all intoxications in adult patients, mostly due to intentional ingestion in suicidal attempts. The most frequent intoxications are those by drugs for the nervous system (80 %). Anxiolytics, hypnotics, and sedatives, particularly benzodiazepines, represent 45 % of all medications ingested in suicidal purposes. They are followed by intoxications with antipsychotics, antidepressants, and drugs for the musculoskeletal system, primarily analgesics. The most frequently observed clinical feature of severe drug intoxications is a reduced level of consciousness. Treatment is primarily symptomatic, although some drug intoxications can be treated with specific antidotes. In order to treat drug intoxications successfully, we need to know their toxicokinetic and toxicodynamic features. To improve prevention and treatment of intoxications, we need information of all intoxication in Slovenia, which can only be achieved through regular reporting of intoxications to the Slovenian Register of Intoxications.

KEY WORDS:

poisoning, drugs, suicide attempt

vila v samomorilne namene v nižji starosti kot moški, kar tudi sovпада z opažanji v drugih državah EU (1, 11). Zanimivo pa je, da je pri ženskah med 45. in 50. letom starosti še drugi vrh v pogostosti zastrupitev z zdravili v samomorilne namene, ki sovпада s pojavom menopavze (1, 12, 13).

Zastrupitve z zdravili v samomorilne namene so v Sloveniji najpogostejše z zdravili za živčevje, ki predstavljajo okoli 80 % vseh zdravil, zaužitih v samomorilne namene. Verjetno je to posledica velike dostopnosti teh zdravil, saj imajo bolniki, ki se zastrupijo z zdravili, pogosto duševne, predvsem anksiozne motnje (1, 2, 15, 16). Približno 45 % zdravil, zaužitih v samomorilne namene, predstavljajo anksiolitiki, hipnotiki in sedativi, kjer prevladujejo benzodiazepini (1, 2). Med desetimi najpogostejšimi posameznimi zdravili, ki so jih bolniki zaužili v samomorilne namene pred desetimi leti, je bilo šest benzodiazepinov in njim sorodnih zdravil (alprazolam, diazepam, bromazepam, lorazepam, flurazepam in zolpidem) (1). Podobno je bilo tudi leta 2012, ko je bilo med desetimi najpogostejšimi posameznimi zdravili, ki jih bolniki zaužili v samomorilne namene, še vedno pet benzodiazepinov in njim sorodnih zdravil, na tretje mesto pa se je povzpел nevroleptik kvetiapin (2). Zastrupitve z benzodiazepini so najpogostejše zastrupitve z zdravili tudi v drugih državah EU, na primer v Italiji (11), Nemčiji (14), Belgiji (6) in na Švedskem (17), medtem ko so na primer v Grčiji in Veliki Britaniji zastrupitve z benzodiazepini redkejše, saj v Grčiji predstavljajo le 14 % vseh namernih zastrupitev in v Veliki Britaniji le 18 % vseh namernih zastrupitev z zdravili (7, 9). Pogoste zastrupitve z benzodiazepini v Sloveniji verjetno nakazujejo veliko predpisovanje, lahko dostopnost in verjetno pogosto zlorabljanje benzodiazepinov in njim sorodnih zdravil.

Med zdravili, zaužitimi v samomorilne namene, sledijo po pogostosti antidepresivi (12 %) in antipsihotiki (12 %), kjer pa pomembno narašča število zastrupitev s kvetiapiinom (1, 2). Med zastrupitvami z antidepresivi so v Sloveniji najpogostejše zastrupitve z zaviralci ponovnega prevzema serotonina, predvsem s citalopramom, sertralinom in fluoksetinom (1); podobno je tudi v nekaterih drugih državah EU (7, 11, 18). Na srečo so pri nas namerne zastrupitve s tricikličnimi antidepresivi redke, saj so v letih 2001 do 2005 predstavljale le okoli 2 % zdravil, zaužitih v samomorilne namene (1), medtem ko so na primer v Veliki Britaniji pogostejše in predstavljajo kar 8,8 % vseh namernih zastrupitev z zdravili (7).

Po pogostosti med zdravili, zaužitimi v samomorilne namene, sledijo zastrupitve z zdravili za boleznimi mišično-skeletnega sistema (6 %) (1). Med temi zastrupitvami prevladujejo zastrupitve z nesteroidnimi antirevmatikami (1). Na nevarno visokem mestu po pogostosti med zdravili, zaužitimi v samomorilne namene, je tudi zastrupitev z analgetikom paracetamolom, ki je lahko smrtno nevarna zaradi akutne jetrne odpovedi (1).

Na tretjem mestu po pogostosti med so zastrupitve z zdravili za boleznimi srca in ožilja (1). Zastrupitve z ostalimi skupinami zdravil glede na klasifikacijo ATC so veliko redkejše, po vrstnem redu si sledijo: zdravila za boleznimi prebavil in presnove, zdravila za boleznimi krvi in krvotvornih organov, zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij in zdravila za boleznimi dihal (1).

Zanesljivega podatka o številu umrlih zaradi zastrupitev z zdravili ni, ker lahko le-ti umrejo že pred prihodom v bolnišnico. Umrljivost pri bolnikih, zastrupljenih z zdravili, ki jih pravočasno pripeljejo v bolnišnico, pa je v Sloveniji zelo majhna in gre le za posamezne primere.

V nadaljevanju prispevka predstavljamo zastrupitve s pogostejšimi skupinami zdravil.

2 ZASTRUPITVE S POGOSTEJŠIMI SKUPINAMI ZDRAVIL

2.1 BENZODIAZEPINI

Benzodiazepini se vežejo na benzodiazepinska vezavna mesta na receptorjih za gama-aminomasleno kislino (GABA) in okrepijo delovanje inhibitornega živčnega prenašalca GABA. To pri zastrupitvi z benzodiazepini povzroči nezavest in zastoj dihanja. Razmerje med terapevtskim in toksičnim odmerkom benzodiazepinov je zelo veliko, npr. celo 20-kratni priporočeni odmerek diazepam ne povzroči pomembnejše motnje zavesti. Zastoj dihanja pa je verjetnejši pri kratkodelujočih benzodiazepinih, kot sta alprazolam in midazolam. Znaki blage zastrupitve z benzodiazepini so somnolenca, dizartrija in ataksija. Pri hudi zastrupitvi pa zastrupljenec izgubi zavest in prične plitko in počasi dihati ter na koncu preneha dihati. Ob tem so zastrupljeni tudi ohlapni in pogosto podhlajeni. Zastrupitev z benzodiazepini najhitreje potrdimo s flumazenilom, ki je kompetitivni antagonist na vezavnem mestu za benzodiazepine, ki je del receptorja GABA. Zastrupljeni z benzodiazepini se po

intravenski injekciji flumazenila praktično takoj prebudijo, nato zdravljenje s flumazenilom nadaljujemo glede na dihanje zastrupljenca. Zastrupitev z benzodiazepini lahko potrdimo tudi s hitrimi testi urina na benzodiazepine, vendar njihova raven v urinu ne sovпада s težo zastrupitve. Zastrupljenec damo še aktivno oglje in odvajalo za dekontaminacijo prebavil, izpiranje želodca pa pri zastrupitvah z benzodiazepini ni potrebno (19, 20).

2.2 ANTIPSIHOTIKI (NEVROLEPTIKI)

Antipsihotike delimo na tipične oziroma starejše (npr. haloperidol in promazin), ki delujejo predvsem na dopaminske receptorje ter povzročijo izboljšanje »pozitivnih simptomov« shizofrenije, kot so blodnje in halucinacije, in ekstrapiramidne neželene učinke, ter na atipične oziroma novejše antipsihotike (npr. olanzapin in kvetiapin), ki delujejo na dopaminske in serotoninske receptorje ter izboljšajo še negativne simptome shizofrenije, kot sta brezvoljnost in čustvena otopelost. Znaki zastrupitve z antipsihotiki so posledica njihovega delovanja na dopaminske, serotoninske, acetilholinske, histaminske, GABA in adrenergične receptorje alfa ter na hitre napetostno odvisne natrijeve kanale in kalijeve kanale. Znaki blage zastrupitve z antipsihotiki so somnolenca, mioza, ortostatska hipotenzija ter antiholinergični (suhe sluznice in koža, tahikardija, zastajanje seča in blata) in ekstrapiramidni znaki (distonija in tortikolitis). Znaki hude zastrupitve z antipsihotiki so nezavest, epileptični krči in zastoj dihanja. Možna je poikilotermija. V EKG-posnetku lahko vidimo podaljšano dobo QT in razširjen kompleks QRS ter motnje srčnega ritma. Zdravljenje zastrupitev z antipsihotiki je simptomatsko, specifičnega antidota ni. Ekstrapiramidne znake prekinemo z biperidenom in epileptične krče z diazepamom. Hipotenzijo zdravimo z infuzijo tekočine in noradrenalinom. Natrijev hidrogenkarbonat je učinkovit pri zdravljenju motene krčljivosti srčne mišice in širokih kompleksov QRS (19, 20).

2.3 ANTIDEPRESIVI

2.3.1 Zaviralci ponovnega privzema serotonina

Zaviralci ponovnega privzema serotonina (npr. citalopram in sertralin) zvišujejo raven serotonina. Znaki zastrupitve z zaviralci ponovnega privzema serotonina so somnolenca, koma, epileptični krči in odpoved dihanja. Nekateri zaviralci ponovnega privzema serotonina, npr. citalopram, lahko povzročijo razširitev kompleksa QRS, podaljšanje dobe QT in ventrikularno tahikardijo. Zaviralci ponovnega privzema serotonina, zlasti ob hkratnem zaužitju zaviralca encima monoaminoksidaze (maprotilin), lahko povzročijo življenjsko

nevarni serotoninski sindrom, ki se kaže v motnjah zavesti, hipertermiji, mioklonusu, motnjah vegetativnega živčevja (npr. znojenje in tahikardija) (21). Zdravljenje zastrupitev je simptomatsko, specifičnega antidota ni (19, 20).

2.3.2 Triciklični antidepresivi

Zastrupitev s tricikličnimi antidepresivi (npr. amitriptilinom) potekajo zelo podobno kot zastrupitve z antipsihotiki, le da se pri zastrupitvah s tricikličnimi antidepresivi ne pojavijo ekstrapiramidni znaki. Zdravljenje zastrupitev je simptomatsko, specifičnega antidota ni (19, 20).

2.4 ANTIEPILEPTIKI

2.4.1 Karbamazepin

Karbamazepin pri zastrupitvi deluje zavirajoče na možgane in povzroča antinikotinske in antiholinergične učinke ter podaljša neaktivnost napetostno odvisnih natrijevih kanalov. Blagi znaki zastrupitve s karbamazepinom so ataksija, ni-stagmus, oftalmoplegija, midriaza in tahikardija. Pri hudi zastrupitvi se pojavijo mioklonus, epileptični krči, koma, motnje srčnega ritma, zastoj dihanja in hipertermija. Pri zastrupitvi s karbamazepinom se lahko znaki zastrupitve po prehodnem izboljšanju ponovno poslabšajo zaradi podaljšane absorpcije karbamazepina iz skupka tablet v prebavilih in enterohepatičnega kroženja karbamazepina ter presnavljanja v aktivni presnovek 10,11-epoksikarbamazepin. Pri zastrupitvi s karbamazepinom moramo zato učinkovito dekontaminirati prebavila in bolniku dati ponavljajoče odmerke aktivnega oglja, da preprečimo enterohepatično kroženje karbamazepina. Pri hudih zastrupitvah lahko karbamazepin odstranimo iz krvi tudi s hemodializo ali hemo-perfuzijo. Specifičnega antidota ni (19, 20).

2.4.2 Valprojska kislina

Valprojska kislina zviša raven GABA, podaljša neaktivnost napetostno odvisnih natrijevih kanalov, zavre kalcijeve kanale tipa T in zmanjša produkcijo fosfoinozitolfosfata. Znaki zastrupitve z valprojsko kislino so slabost, bruhanje, zmedenost, nistagmus, ataksija, somnolenca, koma in odpoved dihanja. Pri zastrupitvah se lahko pojavijo tudi hipotenzija, tahikardija, podaljšana doba QT in paradoksnih epileptičnih krči, podobno kot pri zastrupitvah z drugimi antiepileptiki. Valprojska kislina lahko povzroči tudi hiperamoniemijo in možganski edem ob normalnih jetrni funkciji. Vzrok hiperamoniemije ob normalnem delovanju jeter je vpletenost valprojske kisline v presnovni cikel sečnine. Valprojska kislina se v jetrnih celicah presnavlja z glukuronidacijo in oksidacijo beta ter v manjši meri z oksidacijo omega. Ob zastrupitvi

se zaradi povečane presnove valprojske kisline postopno zmanjšajo zaloge celičnega karnitina, ki je udeležen v oksidaciji beta valprojske kisline, kar preusmeri presnovo valprojske kisline v oksidacijo omega. Nastali presnovki oksidacije omega valprojske kisline zavirajo ključni encim presnovnega cikla sečnine, karbamoil-fosfat-sintetazo I, kar vodi v hiperamoniemijo. Zdravljenje zastrupitev z valprojsko kislino je simptomatsko, specifičnega antidota ni. V primeru pojava hiperamoniemije ob zastrupitvi z valprojsko kislino bolnike zdravimo z L-karnitinom, s čimer omogočimo oksidacijo beta valprojske kisline in zmanjšanje nastajanja amonijskega iona (19, 20, 22).

2.5 NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) so med najpogostejše uporabljani zdravili. Običajno jih predpisujemo zaradi bolečine, protivnetnega učinka in za znižanje telesne temperature. Znaki zastrupitve z NSAR so posledica inhibicije encima ciklooksigenaze (COX) in posledičnega zmanjšane nastajanja prostaglandinov. Zastrupitve z NSAR so večinoma asimptomatske ali pa potekajo z blagimi prebavnimi težavami, kot so slabost, bruhanje in bolečina v trebuhu. Redkeje se pri zastrupitvi z NSAR pojavijo zaspanost, zmedenost, tinitus, nistagmus in ataksija. Zastrupitve z velikimi količinami nekaterih nesteroidnih antirevmatikov, npr. 100 gramiv ibuprofena ali naproksena, pa lahko povzročijo tudi epileptične krče, komo, ledvično in jetrno odpoved, presnovno acidozo, zastoj dihanja in srca. Zdravljenje zastrupitev z NSAR je le simptomatsko (npr. z zaviralci protonske črpalke), specifičnega antidota ni (19, 20).

2.6 ACETILSALICILNA KISLINA

Acetilsalicilna kislina je analgetik, antipiretik in deluje protivnetno. Acetilsalicilna kislina pri zastrupitvi stimulira dihalni center in povzroči hiperventilacijo s posledično respiratorno alkalozo. Pri zastrupljenju se ob hiperventilaciji razvija dehidracija in kompenzatorna presnovna acidoza. Presnovna acidoza se pri zastrupitvi z acetilsalicilno kislino dodatno poslabša zaradi odklopa oksidativne fosforilacije ter prekinitve presnove glukoze in maščobnih kislin. Zastrupitev z acetilsalicilno kislino lahko povzroči še možganski in pljučni edem zaradi povečanja prepustnosti kapilar. Toksični odmerek je 150 do 200 mg/kg telesne mase. Zastrupitev z acetilsalicilno kislino povzroči bruhanje, zvonjenje v ušesih (tinitus), znojenje in upočasnjenost ter hitro in globoko dihanje. V laboratorijskih izvidih izstopa respiratorna alkalozna, ki je delno kompenzirana s presnovno acidozo.

Pri hudi zastrupitvi se pojavijo nezavest, epileptični krči, hipoglikemija, hipertemija, pljučni edem in odpoved dihanja. Pri teh bolnikih pri analizi acidobaznega stanja najdemo respiratorno in presnovno acidozo. Zdravljenje je simptomatsko (npr. z zaviralci protonske črpalke), specifičnega antidota ni. Z natrijevim hidrogenkarbonatom lahko popravimo acidozo in hkrati alkaliziramo seč, s čimer pospešimo izločanje acetilsalicilne kisline. Pri hudih zastrupitvah lahko s hemodializo odstranimo acetilsalicilno kislino iz krvi in uredimo acidobazno ravnotežje (19, 20).

2.7 PARACETAMOL

Paracetamol je analgetik in antipiretik. Po zaužitju se 90 % paracetamola v jetrih konjugira z glukuronsko kislino in izloči preko ledvic. Preostalih 3 do 8 % paracetamola se v jetrih presnovi v toksični presnovek N-acetil-1,4-benzokinonimin, ki se s pomočjo glutaciona pretvori v netoksično merkapturano kislino in izloči v urinu. Pri zastrupitvi s paracetamolom nastane prevelika količina toksičnega N-acetil-1,4-benzokinonimina, ki preseže zalogo in detoksifikacijsko sposobnost glutaciona. Nakopičeni N-acetil-1,4-benzokinonimin nato poškoduje jetrne in ledvične celice. Toksična količina paracetamola za odrasle je 6 do 7 g in za otroke 150 do 200 mg/kg telesne mase. Zastrupitev s paracetamolom najprej povzroči slabost in bruhanje, nato pa se v enem do treh dneh razvija akutna jetrna odpoved in v treh do petih dneh akutna ledvična odpoved. Znaki akutne jetrne odpovedi nastanejo bolečina pod desnimi rebri, zlatenica, krvavitve in motnja zavesti, vse do nezavesti. Akutna jetrna odpoved povzroči možganski edem, ki je glavni vzrok smrti. Zastrupitev s paracetamolom zdravimo z antidotom N-acetilcisteinom, ki je prekurzor za sintezo glutaciona. Pri akutni jetrni odpovedi, ki se ne popravi ob zdravljenju z N-acetilcisteinom, se moramo pravočasno odločiti za presaditev jeter (19, 20).

2.8 OPIOIDNI ANALGETIKI

Opioidni analgetiki (npr. tramadol, fentanil, metadon) v možganih spodbujajo številne opioidne receptorje in s tem povzročijo sedacijo in zavrtje dihalnega centra. Smrt zaradi zastrupitve z opioidi je običajno posledica zastoja dihanja. Toksični odmerki različnih opioidov so različni, npr. fentanil ima lahko tudi 1000-krat večji učinek od morfina. Toksični odmerek opioida je odvisen tudi od razvite tolerance posameznika na opioide zaradi kroničnega uživanja analgetikov. Klinična slika blage zastrupitve z opioidi vključuje zaspanost in upočasnjenost, ozki zenici, slabost, bruhanje, znižan krvni tlak in upočasnjen pulz ter ohlapno mišičevje.

Pri hudi zastrupitvi z opiodi nastopita nezavest in dihalna odpoved, ki se lahko konča z zastojem dihanja in smrtjo. Zastrupitve z opiodnimi analgetiki lahko povzročijo tudi epileptične napade (npr. tramadol) in podaljšano dobo QT z motnjami srčnega ritma (npr. metadon) ter moteno krčljivost srčne mišice. Pri zdravljenju zastrupitev z opiodi moramo čim hitreje poskrbeti za predihavanje in oksigenacijo zastrupljenecv. Uporabimo lahko specifičen antidot nalokson, ki je kompetitivni antagonist opiodnih receptorjev. Nezavestni zastrupljeni z dihalno odpovedjo se po intravenskem odmerku naloksona prebudijo in pričnejo dihati že v prvi minuti. Zastrupitev z opiodi lahko potrdimo s hitrimi imunskimi testi urina, vendar njihova raven v urinu ne sovпада s težo zastrupitve (19, 20).

2.9 ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALOV

Zaviralci kalcijevih kanalov zavirajo kalcijeve kanale tipa L v srčnomišičnih in žilnih gladkomišičnih celicah. Delujejo negativno inotropno s slabenjem krčenja srčnomišičnih celic, negativno kronotropno z upočasnjevanjem srčnega spodbujevalca v sinusno-preddvornem vozlu in negativno dromotropno z zaviranjem prevajanja preko preddvorno-prekatnega vozla. Zavrtje kalcijevih kanalov tipa L v gladkomišičnih celicah perifernih žil zmanjša njihov tonus, periferni žilni upor in povzroči padec krvnega tlaka. Klinična slika zastrupitve z zaviralci kalcijevih kanalov odseva želene terapevtske učinke zdravila, ki pa so bolj poudarjeni. Negativno inotropno, kronotropno in dromotropno delovanje zaviralcev kalcijevih kanalov vodi v zmanjševanje minutnega volumna srca, bradikardijo, atrioventrikularni blok, hipotenzijo in šok. K hipotenziji prispeva tudi periferna vazodilatacija, zlasti pri učinkovinah z bolj izraženim učinkom na žile. Zastrupljeni z zaviralci kalcijevih kanalov so pogosto tudi zmedeni in nemirni ter imajo moteno zavest in epileptične krče. V laboratorijskih izvidih izstopata presnovna acidoza in hiperglikemija. Na zastrupitev moramo pomisliti pri vseh bolnikih, ki so hipotenzivni in hkrati bradikardni, posebno če je na EKG viden sinusni zastoj ali blok AV in normalno širok kompleks QRS. Zdravljenje vključuje takojšnjo dekontaminacijo prebavil z izpiranjem želodca in v primeru zaužitja zdravil s počasnim sproščanjem tudi izpiranje črevesja. Vsi bolniki morajo prejeti aktivno oglje. Specifično zdravljenje vključuje kalcij, glukagon in inzulin, ki se je pokazal za posebno učinkovit antidot pri šokiranih bolnikih (23, 24). Običajno je potrebno tudi podporno zdravljenje s simpatomimetiki, ki pa ni vedno učinkovito. Če se bolnikovo stanje ne izboljša ob zdravljenju z zdravili, lahko uporabimo srčni spodbujevalnik, balonsko aortno črpalko in srčnožilni obvod (19, 20).

2.10 ZAVIRALCI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta delujejo na adrenergične receptorje beta₁ in/ali beta₂. Selektivnost za receptorje beta₁ in beta₂, predvsem za receptorje beta₁ pri atenololu, bisoprololu in metoprololu, pri zastrupitvah ni več izražena. Lipofilni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta prehajajo krvnomožgansko pregrado in povzročajo motnje zavesti in krče (npr. propranolol). Zastrupitev lahko povzroči že 2- do 3-kratni terapevtski odmerek, posebna previdnost pa je potrebna pri zastrupitvah s pripravki s počasnim sproščanjem, kjer se klinična slika zastrupitve lahko pojavi šele po 6 do 12 urah. Zastrupitev z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta vodi v zmanjševanje minutnega volumna srca, bradikardijo, intraventrikularne in atrioventrikularne motnje prevajanja, hipotenzijo in šok. Zastrupitve lahko spremljajo tudi bronhospazem, hipoglikemija in hiperkalciemija. Bolnikom, ki so se zastrupili ali pa le sumimo, da so se zastrupili, izperemo želodec, damo aktivno oglje in, jim speremo črevesje z raztopino polietilenglikola, če so zaužili učinkovine s počasnim sproščanjem. Zastrupitev zdravimo z atropinom, glukagonom in simpatomimetiki. Glukagon ima pri zastrupitvah z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta inotropen in kronotropen učinek. Pri zdravljenju lahko izbiramo med različnimi simpatomimetiki, vendar je glede na farmakološke lastnosti najprimernejši začetni simpatomimetik dobutamin. Pri intraventrikularnih prevodnih motnjah in razširjenem kompleksu QRS na posnetku EKG damo bolniku natrijev hidrogenkarbonat. Če se bolnikovo stanje ne izboljša ob zdravljenju z zdravili, lahko uporabimo srčni spodbujevalnik, balonsko aortno črpalko in srčnožilni obvod (25, 19, 20).

2.11 ZAVIRALCI ANGIOTENZIN-KONVERTAZE IN ANTAGONISTI ANGIOTENZINSKEGA RECEPTORJA-II

Zaviralci angiotenzin-konvertaze zmanjšajo vazokonstrikcijo in delovanje aldosterona z zaviranjem encima, ki presnovi angiotenzin I v angiotenzin II. Antagonisti angiotenzinskih receptorjev II pa neposredno zavrejo delovanje angiotenzina II. Znak zastrupitve z zaviralci angiotenzin-konvertaze in antagonisti angiotenzinskega receptorja II je običajno le blaga in prehodna hipotenzija, ki jo odpravimo z infuzijo natrijevega klorida (19, 20).

2.12 ANTIDIABETIKI

2.12.1 Inzulin in inzulinski sekretagogi

Zastrupitev z inzulinom in peroralnimi inzulinskimi sekretagogi (sulfonilsečnine in glitinidi) povzroči hipoglikemijo. Mehanizem delovanja eksogenega inzulina je enak endogenemu inzulinu, le da je njegovo delovanje pri zastrupitvi podaljšano (26, 27). Hipoglikemijo lahko povzročijo tudi sulfonilsečnine (npr. gliklazid, glikvidon in glipizid), ker spodbujajo izločanje endogenega inzulina, izboljšajo občutljivost perifernih inzulinskih receptorjev in zmanjšajo glikogenolizo. Poleg tega lahko hipoglikemijo povzročijo še glitinidi (npr. repaglinid), ki prav tako sprožijo sproščanje endogenega inzulina. Ostali antidiabetiki (zaviralci glukozidaze alfa, tiazolindioni, inhibitorji dipeptidil peptidaze, analogi humanemu glukagonu podobnega peptida-1) ne spodbujajo sproščanja inzulina in ne povzročajo hipoglikemije ob zastrupitvi. Hipoglikemija se pri zastrupitvi pokaže najprej z adrenergičnimi znaki (žnojenje, tremor in tahikardija) in nato z nevroglükopeničnimi znaki (lakota, zmedenost, meglen vid, nemir, agresivnost, nevrološki izpadi, epileptični krči in koma). Pri zastrupitvi z inzulinom, sulfonilsečninami ali glitinidi moramo pričeti zastrupljence čim hitreje zdraviti z infuzijo 50- ali 20-odstotne glukoze. Zastrupitve z inzulinom potrdimo z določitvijo povišane ravni inzulina ob normalni koncentraciji peptida C (19, 20).

2.12.2 Bigvanidi

Pri zastrupitvi z bigvanidi (npr. metforminom) nastane laktatna presnovna acidoza. Klinična slika zastrupitve z bigvanidi vključuje bruhanje, bolečino v trebuhu, drisko, Kussmaulovo dihanje, hipotermijo, hipotenzijo, somnolenco in koma. Zastrupitve z bigvanidi zdravimo z bikarbonatno hemodializo (19, 20).

2.13 ANTIHISTAMINIKI

Antihistaminiki so antagonisti receptorjev H_1 in jih uporabljamo predvsem za zdravljenje alergij. Zastrupitev z antihistaminiki povzroči antiholinergični sindrom: nemir, miozo, suhe sluznice, pordelo, toplo in suho kožo, zadrževanje urina in blata, tahikardije, tremor, halucinacije in delirij. Nekateri antihistaminiki lahko povzročijo motnjo zavesti, npr. koma. Zdravljenje je simptomatsko, specifičnega antidota ni. Antagonisti receptorjev H_2 , ki zavirajo izločanje želodčne kisline, ne povzročajo znakov zastrupitve (19, 20).

3 SKLEP

V Sloveniji med zastrupitvami z zdravili prevladujejo zastrupitve z zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje. Najpogostejše so zastrupitve z benzodiazepini. Zastrupitve z zdravili povzročijo največkrat motnjo zavesti. Za uspešno zdravljenje je pomembno, da poznamo njihovo toksikokinetiko in toksikodinamiko. Če si bolnikovega stanja ne znamo pojasniti, moramo pomisliti tudi na možnost zastrupitve z zdravili. Vse zastrupitve z zdravili moramo prijaviti v Register zastrupitev Republike Slovenije preko spletne strani <http://kt.kclj.si> (28).

4 LITERATURA

1. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2008, 77: 39–45.
2. Kranjec P. Pregled zastrupitev z zdravili in drugimi snovmi, obravnavanih v urgentnih ambulantah Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v letu 2012: diplomska naloga. Ljubljana, 2014.
3. Hovda KE, Bjornaas MA. Oslo 2003: a one year prospective study of 898 poisoned adults hospitalized in Oslo. XXV International Congress European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists 2005: 95–96.
4. Jamšek M, Možina M. Zastrupitve. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M. *Interna medicina. Littera picta: Slovensko medicinsko društvo*, 2011: 1529–1530.
5. Jamšek M, Pance I, Krejči F, Možina M. Prikaz samomorilnih zastrupitev, zdravljenih na Univerzitetnih internih klinikah Zaloška od leta 1980 do 1987. *Med Razgl* 1990; 29 Suppl 6: 143–147.
6. Hubin V, Feye F, Morelle J, Verschuren F, Hantson P, Thys P. Epidemiological characteristics of acute drug intoxications in suicidal attempts managed in an emergency-attended temporary hospitalization department. *Clin Toxicol* 2004; 42: 506.
7. Lawer JM, Thomas SHL. Patterns of intentional self-poisoning in adults. *Clin Toxicol* 2005; 43: 488–489.
8. Ilham SI, Sanae BS, Rhizlane ER, Mohammed BM, Rachida SR. Epidemiology profile of poisoning in Morocco. *Clin Toxicol* 2004; 42: 492–493.
9. Hatzitolios AI, Sion ML, Eleftheriadis NP, Toulis E, Efstratiadis G, Vartzopoulos D, et al. Parasuicidal poisoning treated in a Greek medical ward: epidemiology and clinical experience. *Hum Exp Toxicol* 2001; 20: 611–617.
10. Karlovešek ZM. Samomor in samorilni poskus z zastrupitvijo. *Med Razgl* 1990; 29 Suppl 6: 111–125.
11. Mauri MC, Cerveri G, Volonteri LS, Fiorentini A, Colasanti A, Manfre S, et al. Parasuicide and drug self-poisoning: analysis of the epidemiological and clinical variables of the patients admitted to the Poisoning Treatment Centre (CAV), Niguarda General Hospital, Milan. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005; 1: 5.

12. Chmbers D, Day G. A Review and analysis of suicide prevention efforts in Ireland. *Pogled* 2004; 1: 48–59.
13. Marquet RL, Bartelds AI, Kerkhof AJ, Schellevis FG, van der Zee J. The epidemiology of suicide and attempted suicide in Dutch General Practice 1983-2003. *BMC Fam Pract* 2005; 4: 45.
14. Schwarz UI, Ruder S, Krappweis J, Israel M, Kirch W. Epidemiology of attempted suicide using drugs. An inquiry from the Dresden University Clinic. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 1669–1673.
15. Zorko M, Rožkar S, Marušič A. Novosti na področju raziskovanja samomora. *Pogled* 2003; 1: 9–11.
16. Beautrais AL. Suicides and serious suicide attempts: two populations or one? *Psychological Medicine* 2001; 31: 837–845.
17. Alsen M, Ekedahl A, Lowenhielm P, Nimeus A, Regnell G, Traskman-Bendz L. Medicine self-poisoning and the sources of the drugs in Lund, Sweden. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 255–261.
18. Caganova B, Plackova S, Kresanek J, Tumova I, Kuzelova M, Klobusicka Z. Epidemiology of psychotropic drug poisoning in Slovakia. *Clin Toxicol*. 2007; 45: 378–379.
19. Jamšek M, Možina M, Šarc L, Grenc D, Brvar M. Snovi, ki pogosteje povzročajo zastrupitve. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M. *Interna medicina. Littera picta: Slovensko medicinsko društvo*, 2011: 1564–1627.
20. Olson KR. *Poisoning and drug overdose*. McGraw-Hill, 2012.
21. Brvar M, Štajer D, Koželj G, Osredkar J, Možina M, Bunc M. Urinary serotonin level is associated with serotonin syndrome after moclobemide, sertraline and citalopram overdose. *Clin toxicol* 2007; 45: 458–460.
22. Ambrožič J, Brvar M, Bunc M. Unconsciousness due to hyperammonemia on association with valproic acid - two cases reports. *Case Rep. Clin Pract Review* 2007; 8: 32–35.
23. Bunc M, Možina H, Brvar M. Insulin as adjunctive therapy for calcium channel blocker toxicity. *Slov kardiol* 2005; 2: 130–135.
24. Brvar M, Možina H, Možina M, Bunc M. Zastrupitve z zaviralci kalcijevih. *Zdrav Vestn* 2005; 74: 239–243.
25. Kržišnik-Zorman S, Brvar M. Zdravljenje kardiogenega šoka pri zastrupitvah z zaviralci kalcijevih kanalčkov in adrenergičnih receptorjev beta. In: Voga G, Pernat A. 15. mednarodni simpozij intenzivne medicine, zbornik predavanj. Slovensko združenje za intenzivno medicino, 2006: 9–16.
26. Brvar M, Možina M, Bunc M. Prolonged hypoglycaemia after insulin lispro overdose. *Eur J Emerg Med* 2005; 12: 234–235.
27. Brvar M, Možina M, Bunc M. Poisoning with insulin glargine. *J toxicol Clin toxicol* 2005; 43: 219–220.
28. Pravilnik o sporočanju, zbiranju in urejanju podatkov o zastrupitvah na območju Republike Slovenije. *Url RS* 38/00, 02/01.