

Opažanje
UDK 615.214.24.099

OTROVANJE METIPRILONOM

Z. Duraković¹, S. Dujmić², Lj. Dujmić² i F. Plavšić³

Klinika za unutrašnje bolesti s poliklinikom Rebro Medicinskog fakulteta i KBC u Zagrebu¹, Psihijatrijska bolnica Kampo na Rabu² i Zavod za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku KBC u Zagrebu³

(Primljeno 2. X 1984)

Prikazan je tok bolesti 60-godišnje bolesnice koja je zbog akutne psihoze liječena u psihijatrijskoj ustanovi, a na dan transporta u mjesto stanovanja bila je u komi IV. stupnja. Toxi-lab analizom seruma nisu nađeni psihofarmaci koji se rabe u našoj zemlji, već tvar s karakteristikama metiprilona. Bolesnica je bila u stanju kome gotovo puna četiri dana; razvila se slika hipotenzije, edema pluća, respiratorna insuficijencija, obostrana pneumonija. Primjenom reanimacijske terapije, pospješivanjem diureze furosemidom, lanatozidom C primijenjenim uz dopamin i ampicilin, nakon 90 sati probudila se iz kome. Otpuštena je iz bolnice 5,5 mjeseci nakon prijema.

Stanja koma često su dijagnostički i terapijski problem. Nedavno smo se susreli s bolesnicom koja je bila u stanju duboke kome i čiji je tok bolesti bio praćen brojnim komplikacijama.

Prikaz bolesnice

60-godišnja bolesnica, strana državljanka, liječena je u Psihijatrijskoj bolnici Kampo na Rabu zbog akutne psihoze. Na odjelu je liječena promazinom, flufenazinom, diazepamom i triheksfenidilom. U statusu nije bilo odstupanja od normale, RR 14,7/9,3 kPa, c/p 80/min. Laboratorijski nalazi u serumu kod prijema bili su u granici normale. Bolesnica je trebala biti prevezena u mjesto stanovanja 67. dana od početka liječenja u bolnici, i tog je jutra nađena u svojoj sobi bez svijesti, u dubokoj komi, arefleksiji, ali se izazivao kornealni refleks. Zjenice: čas mioza, čas midrijaza; ne koči šiju, diše plitko. Imala je izrazito hladnu periferiju, na plućima pooštren šum disanja. Akcija srca je bila ritmična, tihih tonova, bez šumova, a RR je iznosio 9,3/6,7 kPa, uz c/p 84/min. Trbuh je bio elastične stijenke, nisu se pipale jetra ni slezena. Diskretno je nadi-

mala lijevi obraz. S obzirom na navedeno, razmatra se medikamentna intoksikacija pa je uzorak od 5 ml krvi poslan u Klinički bolnički centar — Zagreb, gdje je toksikološkom analizom nađena velika količina metiprilona. Započeta je odmah terapija adekvatnom hidratacijom infuzijskom otopinom 5% -tne glukoze, uz prethodno postavljanje katetera u mokraćni mjehur i nazogastričnu sondu, a dobiva i furosemid 60 mg iv.

Laboratorijski nalazi u tom stanju: GuK 5,5, ureja 5,5 mmol/L, E $4,2 \times 10^{12}/L$, Hb 85%, L $6,3 \times 10^9/L$, od toga: seg. 69, ly. 27, mono. 3%. Kalij 3,8 mmol/L, urin: rijetki stanični elementi.

Tijek bolesti: bolesnica ima kratke apnoične pauze, udovi postaju lividni, razvijaju se hropci na plućima obostrano bazalno uz febrilnost 37,6 °C (do tada je ukupno dobila 900 ml 5% -tne glukoze, u vremenu od 10 sati). Daje se kisik nazalnim kateterom u količini od 8 L/min., uz ampicilin 4 x 1 g iv. Krvni tlak u jednom času postaje nemjerljiv, zbog čega se ordinira dopamin u infuziji 5% -tne glukoze u količini od 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ tokom 48 sati. U slijedu razvija se slika edema pluća, s frekvencijom srca do 136/min., zbog čega se daje lanatozid C 0,8 mg iv., a zatim u iduća 24 sata još 2 x 0,4 mg iv. Kad se krvni tlak povisio, dobiva opetovano furosemid po 40 mg iv. u više navrata, oprezno s obzirom na visinu krvnog tlaka. Dalji tijek bolesti: krvni tlak oscilira u nižim vrijednostima, frekvencija srca od 136 do 116/min., zatim se krvni tlak stabilizira na vrijednostima od 14,7/10,7 kPa do 16,0/10,7 kPa, a frekvencija srca snižena na 94/min. (diureza prva 24 sata iznosi oko 2 000 ml, zatim je porasla na 3600—2900 ml). Bolesnica nakon više sati postaje eupnoična, a temperatura raste do 38,7 °C. Intenzivna terapija uz trajno praćenje stanja traje 26 sati; kada se stanje svijesti počinje postupno mijenjati; koma postaje plića, zatim se razvija stanje sopora. Bolesnica je došla k svijesti oko 90 sati nakon početka akutnog stanja. Od četvrtog dana postaje afebrilna, nestaju postupno fizikalni znakovi pneumonije, no ampicilin je dobivala ukupno 10 dana, dok je prvih 5 dana dobivala Lanatozid C u dozi održavanja od 0,4 mg/dan. Hidratacija je provedena 5% -tnom otopinom glukoze, prvi dan ukupno 1 400 ml, ostale dane 2 500 — 4 000 ml. Laboratorijski nalazi nakon prevladavanja akutne faze bolesti: kreatinin u serumu 133—73 mmol/L, GuK 6,8—5,2 mmol/L, K 3,7 mmol/L, Na 132 mmol/L, urin: rijetki stanični elementi. Najviša vrijednost leukocita: $19,5 \times 10^9/L$, od toga nes. 4, uz toksična granula. AST, ALT, alkalna fosfataza, bilirubin: u granici normale. Rendgenska slika pluća 14 dana nakon kome: hipoventilacija bazalnih dijelova, osobito lijevo, nešto povećana sjena srca. U kontroli 16 dana nakon tog nalaza: bez patoloških promjena, uz lako povećanu sjenu srca ulijevo. Bolesnica je 5,5 mjeseci nakon prijema otpuštena s dijagnozom akutne psihoze. Psihomotorika se smirila primjenom neuroleptika u visokim dozama, smirio se sustav paranoidnih ideja i ideja odnosa, bolesnica je dubljeg uvida u svoju bolest, kritičnija, te se otpušta s preporukom da nastavi započeto liječenje u svom mjestu boravka i da uzima: promazin 3 x 50 mg, flufenazin 3 x 5 mg, diazepam 3 x 5 mg i triheksfenidil 3 x 2 mg.

Toksikološka analiza uzoraka seruma u stanju kome učinjena je tankoslojnom kromatografijom. Nađene su velike količine slabe kiseline i njezinih transformacijskih produkata, a po kromatografskim karakteristikama (R_f vrijednosti) nađena tvar ne odgovara nijednom od hipnotika s jugoslavenskog tržišta. S obzirom na R_f vrijednosti ušodne tvari i produkata biotransformacije, postavljena je sumnja da se radi o metiprilonu. Analiza je obavljena (1, 2) ekstrakcijom metiprilona iz 2 ml plazme zakiseljene dikloretnom. Nakon uhlapljivanja otapala uz istodobnu adsorpciju na disk koji se stavlja u pločicu za kromatografiju, učinjena je kromatografska analiza na gotovim pločicama za kromatografiju (Toxi-Grams B) tvrtke Analytical System Inc., Laguna Hills, Ca., SAD. Kao efluent upotrijebljena je smjesa otapala kloroform/etilacetat/amonijak u omjeru 60:40:0,8. Određivanje je učinjeno difenilkarbazon/ Hg^{2+} reagensom.

RASPRAVA

Metiprilon spada u hipnotike koji se relativno često uzimaju u svrhu suicida (3, 4). Oralna hipnotička doza iznosi za odrasle 200—400 mg, a sedativna doza 50—100 mg 3—4 x na dan (4, 5). Derivat je piperidina. Ima dosta otvorenih pitanja o njegovoj farmakološkoj i toksikološkoj aktivnosti. Malo se zna o apsorpciji i raspodjeli te tvari. Oko 97% lijeka se metabolizira, a samo oko 3% izlučuje nepromijenjeno urinom. Metaboliti su djelomično konjugirani. Poluživot u plazmi iznosi oko 4 sata, no mnogo duže u akutnom otrovanju. Moguća je tolerancija (++) , ovisnost (+) , za spavanje je djelotvorniji prve dvije večeri (++) . Nuspojave metiprilona mogu biti: mučnina, povraćanje, boli u epigastriju, proljev, ezofagitis, glavobolja, »rush« kože. Može nastati neutropenija i trombocitopenija, što nismo opazili kod navedene bolesnice. Akutno otrovanje metiprilonom slično otrovanju barbituratima, kao i u navedene bolesnice, a i način liječenja sličan je barbituratnom. Može nastati hipotenzija, stanje šoka i edem pluća, što je sve nastalo u navedene bolesnice. Edem pluća nastaje češće nego respiratorna depresija (6). Kada se radi o dozi od 3 g, otrovanje je umjereno: koma bez promjena u krvnom tlaku ili respiracijama (4) No kad doza iznosi preko 6 g, nastaje duboka koma uz sniženje krvnog tlaka i promjene respiracije. U tom je stupnju bila i opisana bolesnica, pa se očito radilo o dozi većoj od 6 g. Letalni događaj može uslijediti pri dozi od 6 g (4, 5), a moguć je oporavak pri dozi od 27 g (4) kao i pri dozi od 30 g (7). Obično, stanje kome traje 10—30 sati (4), a to je u navedene bolesnice trajalo 90 sati. U literaturi se opisuje i stanje kome od 120 sati, no s letalnim završetkom (8). Molekularna težina metiprilona iznosi 183, dobro je dijalizibilan (4, 6, 7, 9). Ako se usporede raspoložive metode liječenja, onda je forsirana diureza djelovanja (+), peritonealna dijaliza slično (+), hemodijaliza (+++) i hemoperfuzija s aktivnim ugljenom (++++) su djelotvornije. Klirens metiprilona iznosi 16,7 ml/min. Kao indikacije za primjenu

postupka hemodijalize pri tom otrovanju preporučuju se ove: 1) ako je doza bila visoka i nakon toga nastaju veoma teški i prolongirani simptomi; 2) ako se stanje bolesnika veoma brzo pogoršava; 3) ako se radi o prolongiranoj komi s »nultom linijom« u EEG-u (11, 12). U navedene bolesnice radilo se o dubokoj komi, a s obzirom i na veoma brzu promjenu stanja u kratkom vremenu, odlučili smo se na hidrataciju oprežno s obzirom na stanje i s obzirom na malu molekulu metiprilona (stimulaciju diureze), smatrajući da će svaki transport biti opasan i da bi predugo trajao, a tijekom transporta teško je provesti adekvatnu terapiju i ocjenjivati kliničko stanje.

Dakako, iako su hemodijaliza i hemoperfuzija najdjelotvornije metode u liječenju intoksikacije metiprilonom, treba te mjere provesti kad za to postoji mogućnost. Navedeno se otrovanje, čini se, očitovalo najtežom kliničkom slikom u bolesnika koji su preživjeli to stanje.

Uvijek treba težiti za postavljanjem točne dijagnoze, u nejasnim komama misliti i na mogućnost medikamentne intoksikacije. Treba težiti laboratorijskoj identifikaciji otrova, uz trajno praćenje stanja bolesnika i pravodobno prepoznavanje simptoma toka bolesti, što je put k uspješnom liječenju ponekad i u uvjetima izvan velikog centra, korištenjem jednostavnih kliničkih intervencija.

Literatura

1. Barbarić, V., Plavšić, F., Parag, M., Arambašin, M., Gjerek, J., Stavljenić, A.: Farm. glas., 39 (1983) 341.
2. Plavšić, F., Barbarić, V., Parag, M., Arambašin, M., Gjerek, J., Stavljenić, A.: Ann. Clin. Biochem., 1984, u tisku.
3. Hollister, L. E.: Psychiatric disorders. U: Avery, G. S. ur., Drug treatment, Adiss, Churchill Livingstone, Edinburgh 1976., str. 833.
4. Mandellbaum, J. M., Simon, N. M.: J. Am. Med. Assoc., 216 (1971) 139.
5. Harvey, S. C.: Hypnotics and sedatives. U: Goodman, L. S., Gilman, A. ur., The pharmacologic basis of therapeutics, Macmillan, Bailliere Tindall, London 1975., str. 132—134.
6. Dreisbach, R. H.: Otrovanja, dijagnoza i liječenje, Suvremena administracija, Beograd 1980., str. 43, 359.
7. Burnstein, N., Strauss, H. K.: J. Am. Med. Assoc., 194 (1965) 1139.
8. Reid, W. N.: N. Engl. J. Med., 255 (1956) 231.
9. Winek, C. L.: Clin. Chem., 22 (1976) 832.
10. Methyprylon, u: AMA Drug Evaluation, Willey, New York, 1980., str. 138, 159—160.
11. Seyffart, G.: Poison index, dialysis and hemoperfusion in poisoning, Fresenius, Bad Homburg, 1977., poglavlje: Methyprylon.
12. Chang, T. M. S., Coffey, J. F., Lister, C., Tarey, E., Stark, A.: Trans. Am. Soc. Artif. Organs, 19 (1973) 87.

Summary

METHYPRYLON INTOXICATION

The paper deals with the course of illness in a 60-year-old woman who had taken several drugs simultaneously. She was treated in a psychiatric hospital for 67 days for acute psychosis. On the day when she was supposed to leave hospital she was found in a state of deep coma. A substance with the characteristics of methyprylon was identified by toxicological laboratory analysis. The state of coma lasted 90 hours and was complicated with hypotension, pneumonia and pulmonary oedema. The patient regained consciousness without any neurological disturbances, and was discharged from hospital after 22 weeks of treatment.

*Department of Internal Medicine,
University Hospital Rebro, Zagreb¹,
Psychiatric Hospital Kampo, Rab²
and the Department of Clinical-Laboratory
Diagnostics, University Hospital Rebro,
Zagreb³*

*Received for publication
October 2, 1984*