

AKUTNA TROVANJA PSIHOFARMACIMA*

D. MILOVANOVIĆ i N. ROSIĆ

Neuropsihijatrijska klinika Medicinskog fakulteta, Beograd

(Primitljeno 14. X 1977)

U radu je razmatrana problematika i značaj akutnih trovanja psihofarmacima iz grupe neuroleptičkih i anksiolitičkih lekova, koji se najčešće upotrebljavaju u našoj zemlji.

Prikazani su klinička slika, prognoza i opšti principi medicinske pomoći i lečenja ovih akutnih intoksikacija.

Ekstenzivna primena neuroleptika i anksiolitičkih lekova u našoj zemlji dovela je do nepoželjnih posledica kako među konzumentima tako i među članovima tzv. zdrave populacije. Ovom je doprineo i veliki napredak psihijatrije kao naučne discipline koja se sve više bori protiv otuđenja čovekove ličnosti koristeći se i forsiranom primenom neuroleptičkih i anksiolitičkih lekova.

Prema objavljenim podacima koji se odnose na situaciju u našoj zemlji može se zaključiti da trovanja pomenutim psihofarmacima zauzimaju vidno mesto u ukupnom broju medikamentnih intoksikacija. Prema podacima *Čosića* i saradnika (1), neuroleptici (fenotijazini), sedativi (uključujući i barbiturate) i anksiolitički lekovi (meprobamat, benzodiazepini) obuhvataju 39% svih medikamentnih trovanja. Slično ovome, *Šarić* (2) navodi podatke da se najveći broj lečenih medikamentnih trovanja odnosio na intoksikacije izazvane barbituratima, odnosno »drugim analgetičkim i uspavljujućim sredstvima«, od čega 50% otpada na trovanje meprobamatom. Ostali statistički podaci, koji su prikupljeni na drugim mestima u zemlji takođe potvrđuju gornje navode (3, 5).

U svetlu epidemioloških razmatranja treba napomenuti da se žene mnogo lakše odlučuju na samoubistvo lekovima od muškaraca. Prema broju lečenih na Neuropsihijatrijskoj klinici u Beogradu, svega 14% me-

* Deo ovog rada bio je prikazan na I kongresu toksikologa u Herceg Novom, 1974. godine

dikamentnih trovanja otpada na muški pol (4). *Čosić* i saradnici našli su da 70% slučajeva trovanja lekovima otpada na ženski a 30% na muški pol.

Sve veća potrošnja neuroleptika i anksiolitičkih lekova jedan je od glavnih razloga značajnog porasta broja akutnih trovanja psihofarmaceutima u našoj zemlji. Prema podacima *Bohačeka* (6) potrošnja psihofarmaceuta u našoj zemlji povećana je četiri puta u periodu od 1963. do 1970. godine.

U zdravoj populaciji rasprostranjena upotreba sedativa uslovljena je statusom pojedinca u društvenom životu i interpersonalnim komunikacijama. Naime, danas je čovek sve više pritisnut brojnim informacijama i zahtevima, često se nalazi u vremenskoj stisci i psihičkom grču da odgovori obavezama, usled čega je prinuđen da se koristi blagotvornim efektima sedativnih lekova. Lekovi za smirenje pojavljuju se kao supstituenti za bolesno reagovanje čoveka omogućavajući mu da prebrodi i savlada poneku kriznu situaciju i bez lekarske intervencije.

Pored uticaja sredine, uzroci učestalih trovanja neurolepticima i ostalim lekovima za smirenje danas najčešće leže i u ličnosti. Upravo pritisak i zahtevi sredine uz životne poteškoće najrazličitije prirode uzrokuju da se slabe ličnosti, emocionalno nezrele, nedovoljno prilagodljive ličnosti sa slabo integrisanim egom, deprimirane, zbog na izgled nerešive situacije, odlučuju na bekstvo iz mučne sredine uzimanjem određenih količina neuroleptičkih ili anksiolitičkih lekova. Ovaj faktor trovanja je u našoj sredini dominantan i javlja se u 62% (1).

U uslovima raširene upotrebe psihofarmaceuta, broj akutno otrovane dece je takođe u porastu. Prema navodima *Petrovskog* i saradnika (7) od svih lečenih akutnih intoksikacija na Dečijoj klinici u Beogradu, 3% otpada na trovanje neurolepticima a 15% barbituratima, što je značajan porast u odnosu na raniji period vremena.

U grupi mentalno obolelih lica, zabeležen je, takođe, povećani procenat samoubistava zbog trovanja neurolepticima. Na žalost, danas ne postoje jedinstveni numerički podaci koji bi važili za šire područje.

Na osnovu iznetih podataka bez preterivanja se može tvrditi da su akutne intoksikacije neurolepticima i anksiolitičkim lekovima jedan od rastućih problema modernog sveta. Ako se ovome dodaju obavezno vođenje računa o neželjenim dejstvima i komplikacijama prilikom sprovođenja neuroleptičke terapije, zatim porast toksikomana psihofarmaceutima, kao i povećana smrtnost usled ovih intoksikacija, onda se pitanje suočavanja sa ovim problemom i nužnost poznavanja ove problematike nameću kao primarna neophodnost za društvo i zdravstvenu službu. Javlja se potreba za energičnom intervencijom društva a posebno zdravstvene službe u cilju sprečavanja daljeg porasta broja intoksikacija psihofarmaceutima. Zdravstvu se posebno nameće problem obučenosti medicinskih kadrova za pružanje prve pomoći i lečenje urgentnih stanja prouzrokovanih trovanjem psihofarmaceutima.

KLINIČKA SLIKA I PROGNOZA AKUTNIH TROVANJA

Neuroleptički i anksiolitički lekovi deluju depresivno na različite strukture u CNS (8), što se klinički ispoljava različitim stepenima depresije počev od pospanosti i letargije pa do komatoznog stanja.

Anksiolitički lekovi (meprobamat i benzodiazepini) osim depresivnog delovanja na CNS prouzrokuju u jačoj meri centralnu miorelaksaciju skeletnih mišića, koja se klinički manifestuje kao mišićna slabost, diskoordinacija pokreta, oslabljeni tetivni refleksi, diplopija, nistagmus, itd. Pored pomenutih znakova trovanja mogu se zapaziti i mentalna konfuzija, halucinacije, agitiranost, hiperaktivnost i konvulzije.

Usled depresivnog delovanja na niže strukture CNS-a, kao obavezni znaci trovanja anksiolitičkim lekovima, javljaju se poremećaji respiratornog i kardiovaskularnog aparata.

To su, pre svega, hipotenzija, stanje šoka i koma sa cijanozom.

Sa praktičnog gledišta veoma je važno znati da anksiolitički lekovi potenciraju delovanje alkohola, anestetičkih, sedativnih i hipnotičkih lekova.

Neuroleptički lekovi, posebno oni koji se najčešće upotrebljavaju (fenotijazini i butirofenoni) prouzrokuju slične depresivne efekte u CNS-u otrovanih osoba, među kojima posebno dominiraju pospanost, letargija i koma. Trovanje neurolepticima manifestuje se još i dezorijentacijom, nemirom, strahom, pojačanim tetivnim refleksima i ekstrapiramidnim sindromom. Klinički znaci ekstrapiramidnih poremećaja su: *parkinsonizam* (tremor, rigiditet, salivacija), *diskinezija i distonija* (tikovi, okulogirne krize, perioralni spazmi, tonički trzajevi lateralnih skeletnih mišića) i *akatzija* (motorni nemir, kompulzivni pokreti i sl.).

Kao i u slučaju trovanja anksiolitičkim lekovima, kod intoksikacija neurolepticima od posebne su važnosti znaci akutnih poremećaja respiratornog i kardiovaskularnog sistema. To su hipotenzija, kolaps, stanje šoka i sl. Ovi znaci su značajni za prognozu trovanja.

Što se tiče nepovoljnih interakcija neuroleptika sa drugim lekovima, koji deluju na CNS, zna se da neuroleptici potenciraju delovanje anksiolitičkih, antiholinergičkih i anestetičkih lekova, zatim barbiturata i alkohola.

U odnosu na stepen intenziteta toksičnog depresivnog delovanja neuroleptičkih i anksiolitičkih lekova, klinička slika je dvojaka:

1. Duboka somnolencija je karakterističan znak trovanja. Ako se pod uticajem jačih spoljnih draži (bockanje iglom i sl.) pacijent probudi, ali ubrzo posle prestanka delovanja draži ponovo padne u san, onda postojeća hipotenzija i depresija disanja ne predstavljaju vitalnu opasnost.

2. Koma sa izraženom hipotenzijom predstavlja nepovoljno stanje. Komatozna stanja mogu se završiti letalno, posebno ako se javi ikterus, agranulocitoza, egzantem, povišena temperatura i tzv. »neck-face« sindrom.

Prilikom trovanja sa više vrsta sedativnih lekova, koja su, po pravilu, češća od trovanja samo jednom vrstom leka, znaci intoksikacije su teži: dublja koma, duža resorpcija i eliminacija farmaka. Isto tako iskustvo je pokazalo da je potrebno dvostruko više vremena za razbistravanje svesti.

Među kliničkim manifestacijama trovanja, najteži deo kliničke slike je respiratorna insuficijencija. Pored centralno prouzrokovane depresije disanja, hipersekrecija, bronhospazam i edem pluća znatno narušavaju prolaznost disajnih puteva i na taj način još više pogoršavaju sliku trovanja. Stoga je za procenu intenziteta respiratorne insuficijencije potrebno proceniti stepen prolaznosti disajnih puteva kao i ritam disanja i stepen cijanoze.

Kardiovaskularni poremećaji su skoro redovni pratilac akutnih trovanja neurolepticima. Poremećaji srčane razdražljivosti koji se mogu otkriti na EKG-u, obično su kratkotrajni i reverzibilni. Suprotno tome, sindrom akutne cirkulatorne i srčane insuficijencije jeste najčešća i ujedno najteža komplikacija trovanja, posle respiratorne insuficijencije. Kao što je već naznačeno, najčešći oblici kardiovaskularnih poremećaja su kolaps, šok, srčana insuficijencija i srčani zastoj. Kolaps i šok mogu biti posledica hipovolemije usled proširenja venskog sistema i smanjenja volumena srca.

Faktori koji su bitni za prognozu intoksikacija jesu: a) količina unetog otrova, b) trovanje jednim ili kombinacijom lekova, c) vremenski period od intoksikacije do stacioniranja i d) hitnost i adekvatnost primenjene terapije.

LEČENJE AKUTNIH TROVANJA

Pri lečenju akutnih trovanja anksiolitičkim i neuroleptičkim lekovima u principu sprovodi se simptomatska terapija. Nužan je nadzor nad funkcijom kardiovaskularnog, respiratornog i ekskretornog sistema. Pored ovoga bitna je i hemijska analiza metabolizma. Neuroleptički lekovi mogu se identifikovati u krvi i mokraći pomoću tankoslojne hromatografije.

Sve komatozne pacijente, u principu, treba intubirati. Za evakuaciju neresorbovanog sadržaja upotrebljava se gastrična lavaža, koja se izvodi vrlo oprezno i što pre posle ingestije, a najkasnije do osam časova posle trovanja. S obzirom na to da su meprobamat i benzodiazepini nerastvorljivi u vodi, gastričnu lavažu treba obaviti što pre, dok u slučaju trovanja neurolepticima, koji su rastvorljivi u vodi, gastrična lavaža se može obaviti i nekoliko časova posle ingestije otrova. U specijalizovanim ustanovama čak je napravljena klasifikacija komatoznih stanja u odnosu na potrebu intubacije. Tako na primer, u stadijumu trovanja kada pacijent još reaguje na spoljne draži, pre nastupanja kome, intubacija je neophodna samo radi ispiranja želuca.

U komatoznoj fazi trovanja, treba voditi računa o midrijazi, disanju, stepenu hipotermije, vazomotornim poremećajima, i sl.

Tretman akutne cirkulatorne insuficijencije još je uvek diskutabilan. Stanje zavisi od veličine pada arterijskog krvnog pritiska, srčanog ritma, diureze i centralnog venskog pritiska. Ako je venski pritisak nizak, bolesnik se nalazi pred stanjem hipovolemije. Ako su uslovi cirkulacije toliko oštećeni da bolesnik pokazuje znake renalne insuficijencije, pa se posle forsirane diureze primenom manitola stanje ne popravlja, treba misliti o primeni peritonealne dijalize. Među detoksikacionim postupcima, eliminacija otrova je od prvorazrednog značaja. Radi ubrzanja eliminacije resorbovanih otrova, primenjuju se depuracione metode kao što su forsirana osmotska diureza sa alkalizacijom ili neutralizacijom plazme (po Časenu), metoda dijalize (hemodijaliza ili peritonealna dijaliza) i eksangvinotransfuzija. Prema nekim podacima (9) peritonealna dijaliza ili hemodijaliza nisu efikasne u trovanju neurolepticima.

U reanimacionom postupku primenjuju se infuzije izotoničnog rastvora ili supstituisane plazme sa angiotenzinom koji je prikladan zbog svog presornog učinka. Primena perfuzije ceni se više nego intramuskularno davanje pomenutih rastvora.

Kod srčanog zastoja treba se boriti protiv asfiksije a srčani rad se pokušava oživeti upornom masažom srca, ili, pak, elektrostimulacijom.

U slučajevima hipertermije uzrokovane infektom treba dati antibiotike.

U pogledu davanja pojedinih lekova-antidota treba imati na umu sledeće: kod trovanja anksiolitičkim lekovima ne sme se davati adrenalin zbog njegovog paradoksalnog dejstva i mogućeg izazivanja srčanih aritmija, kojima su ovi pacijenti ionako skloni. Upravo se stoga i preporučuje u svakog pacijenta sa teškim otrovanjem pratiti srčanu akciju.

Pacijentima koji pokazuju znake razdraženja ne treba davati barbiturate. U slučajevima otrovanja nekim anksioliticima (diazepam) pokušava se u posljednje vreme delovati antagonistički fizostigminom (10). U slučaju trovanja neurolepticima fenotijazinskog i njemu sličnog tipa, takođe, ne treba dati adrenalin zbog paradoksalnog delovanja. Davanje analeptičkih lekova kao antidota ima ograničenu vrednost. Ritalin, dekstroamfetamin ili kofein mogu se davati, dok je upotreba konvulzivnih sredstava, kao što su pikrotoksin ili metrazol, beskorisna, s obzirom na to što neuroleptici snižavaju prag konvulzivnog delovanja.

Na kraju, bolesnika treba pratiti i posle oporavka jer pacijenti baš tada često mogu iznenada da dobiju srčane aritmije, upadnu u respiratornu insuficijenciju i šok. Pacijenta treba posmatrati i držati pod nadzorom sve dok ne prođu svi znaci depresije CNS-a.

Literatura

1. Čosić V., Kapor G., Kop P., Kušić R., Brđević J. i Kolašinović S.: Klinička zapažanja, postupci i zbrinjavanje akutno otrovanih komatoznih bolesnika, sa posebnim osvrtom na medikamentozna trovanja, Odabrana poglavlja iz toksikologije, Savez lekarskih društava Jugoslavije, I Jugoslavenski simpozijum o medicinskoj toksikologiji, Baško Polje (1968) 30.

2. *Sarić M.*: Komparativni prikaz morbiditeta i mortaliteta od trovanja na području SRH, Odabrana poglavlja iz toksikologije, Savez lekarskih društava Jugoslavije, I Jugoslovenski simpozijum o medicinskoj toksikologiji, Baško Polje (1968) 50.
3. *Pavlović J., Jorgačević D., Klačnja R.*: Mesto reanimacije u terapiji akutnih medikamentoznih trovanja, Odabrana poglavlja iz toksikologije, Savez lekarskih društava Jugoslavije, I Jugoslovenski simpozijum o medicinskoj toksikologiji, Baško Polje (1968) 76.
4. *Gospavić J.*: Neki neuropsihijatrijski aspekti medikamentoznog trovanja, Odabrana poglavlja iz toksikologije, Savez lekarskih društava Jugoslavije, I Jugoslovenski simpozijum o medicinskoj toksikologiji, Baško Polje, (1968) 147.
5. *Piroškov B., Vučinić J., Petrović B.*: Kretanje akutnih trovanja u 1967. godini u Beogradu i njihovo zbrinjavanje sa aspekta Stanice za hitnu pomoć, Odabrana poglavlja iz toksikologije, Savez lekarskih društava Jugoslavije, I Jugoslovenski simpozijum o medicinskoj toksikologiji, Baško Polje, (1968) 141.
6. *Bohaček N.*: Usklađena diskusija na VI Kongresu Zbora liječnika Hrvatske, Zagreb, 1974.
7. *Petrovski S., Juretić M., Obradović D., Marković M., Dožić B., Matana M., Velimirović E.*: Kliničko-toksikološke posebnosti najčešćih trovanja dece u našoj zemlji, Odabrana poglavlja iz toksikologije, Savez lekarskih društava Jugoslavije, I Jugoslovenski simpozijum o medicinskoj toksikologiji, Baško Polje (1968) 20.
8. *Domino E.*: Psychosedative drugs I and II. (J. Di Palma), Drill's Pharmacology in Medicine, III Edition, McGraw-Hill Comp., (1965) 3.337.
9. *Kline N., Alexander S., Chamberlain A.*: Psychotropic Drugs. A Manual for Emergency Management of Overdosage, Van Nostrand Reinhold Comp., New York, (1974) 29.
10. *Vogel H. L.*: Intravenous use of physostigmine in the management of acute diazepam intoxication, J. Am. Osteopath. Assoc., 76 (1977) 349.

Summary

ACUTE INTOXICATIONS WITH PSYCHOPHARMACOLOGIC DRUGS

The paper deals with the problems and significance of acute poisonings with psychopharmacologic drugs from the group of neuroleptic and anxiolytic agents which are widely used in this country.

The clinical picture, outlook and general principles of medical aid and treatment of these acute intoxications are described.

*University Department of
Neuropsychiatry, Medical
Faculty, Beograd*

*Received for publication
October 14, 1977*