

Akutna otrovanja tricikličkim antidepressivima

Akutna otrovanja depresivima iz grupe imipramina i amitriptilina sve su češća. Tako je npr. u Centru za kontrolu otrovanja u Marselju zabilježeno u toku 1968. godine 80 slučajeva otrovanja tim spojevima što znači frekvenciju od 7 na mjesec, a prema pisanju Jacqueline Jouglard, Ohressera, i Poyena taj broj predstavlja 4% svih otrovanja javljenih tom Centru. Ova otrovanja postaju važna i zbog vitalne prognoze otrovanog, jer se u njihovom toku javljaju vrlo teške kardijalne smetnje. Za imipramin toksična doza prema ovim autorima iznosi više od 1 g za odrasla čovjeka, a iznad 2 g se može računati da je smrtna doza. Kod djeteta čini se da je letalna doza oko 20 mg na kg tjelesne težine. Neki preparati kao npr. Insidon (derivat iminostilbena), Noveril (dibenzepin) i Timodin su otprilike 4-5 puta manje toksični. U kazuistici koju prikazuju autori, amitriptilin kao Laroxyl i Elavil bio je najčešći uzročnik otrovanja (40 do 80). Po učestalosti na drugom mjestu bio je imipramin. Nakon ingestije imipramin se vrlo brzo resorbira naročito ako je u tekućem stanju. Isto se tako vrlo brzo pojavljuje u općoj cirkulaciji, ali i brzo nestaje, jer ima veliki afinitet prema tkivima. Koncentracija u plazmi nije nikada velika, pa nije opravdana ni eksangvino-transfuzija ni hemodijaliza. Nakon intravenozne injekcije već poslije 30 minuta koncentracija imipramina u miokardu dvostruka je od one u poprečno prugastom mišiću, a u mozgu i bubrezima je dva puta veća nego ona u miokardu. Taj afinitet imipramina za moždano tkivo dovoljno jasno tumači farmakološke učinke, dok su velike doze svojom fiksacijom u miokardu odgovorne za kardijalne teškoće. U jednoj pretrazi visceralnih organa na sadržaj imipramina poslije ingestije 4,5 g uzetih u svrhu samoubojstva, nađene su ove koncentracije imipramina na 100 g tkiva: slezena 40,5, jetra 23, nadbubrežne žlijezde 17,5, pluća 13,5, mozak 11,3, bubreg 9,5, stijenka crijeva 5,1, miokard 5, mišić 3,5, mali mozak 3,2, tireoideja 2, masno tkivo 1,4 i plazma 0,2, mg. Budući da se desimipramin izlučuje u želucu, ispiranje ili aspiracija želuca višekratno je indicirana. Biotransformacija imipramina dovodi do stvaranja velikog broja metabolita: poznato ih je do sada oko petnaestak. Enzimatski katabolizam nastaje uglavnom u jetri, a sastoji se prije svega u demetilaciji, hidroksilaciji, oksidaciji i glukuronskoj konjugaciji. Demetilacijom imipramina stvara se metabolit III ili dezimipramin, koji je još uvijek i kao metabolit farmakološki aktivan, pa je i komercijaliziran pod imenom Pertofran. U katabolizmu imipramina važno je da se stvaraju metaboliti koji su katkada i toksičniji od samog imipramina. Neki medikamenti npr. barbiturati čini se da pojačavaju katabolizam imipramina, pa je koncentracija dezimipramina za to vrijeme snižena. Eliminacija imipramina i njegovih metabolita vrši se uglavnom preko bubrega. Kod bolesnika koji su dobivali 200 mg na dan nađe se mokraćnog izlučivanja u 24 sata oko 1% imipramina, a oko 10% metabolita. Maksimalno izlučivanje u mokraći događa se za vrijeme prva 24 sata (25%), ali se ne smije zanemariti ni izlučivanje sa stolicom (15-20% u sedam dana). Postoji i entero-hepatički ciklus imipramina. Još nije jasno da li i u kojoj mjeri promjene u pH urina utječu na izlučivanje imipramina. Metabolizam amitriptilina sličan je onomu imipramina: cerebralna koncentracija postiže se vrlo brzo, a fiksacija se zbiva u korteksu velikog i malog mozga. Prisustvo tog tricikličkog antidepressiva u centralnoj sivoj supstanci mogla bi protumačiti pojavu ekstrapiramidnog sindroma u toku akutne intoksikacije. Izlučivanje amitriptilina zbiva se najvećim dijelom preko mokraćne. Antidepressivno djelovanje imipramina tumači se raznoliko: senzibilizacijom adreno-receptora, centralnog živčanog sistema na adrenalin i noradrenalin s glavnom lokalizacijom u retikularnoj formaciji; adrenosen-

zibilizacijom naročito u strukturama odgovornim za »osjećaj ugodnosti«; antagonizmom djelovanja slobodnog serotonina; indirektnim djelovanjem na hipokampus. Kod normalnih ljudi imipramin ne izazivlje euforiju, a učinak mu je blizu onoga što ga ima klorpromazin. Sigurno je da imipramin ima i antikolinergička svojstva, jer su ona dokazana na izoliranim organima, pa to tumači djelovanje slično atropinu (suboća u ustima, opstipacija, retencija mokraće, tahikardija itd.). Imipramin i amitriptilin izazivlju hipotenziju čak i nakon terapijskih doza. Uzrok padu tlaka autori misle da je trostruki: direktno djelovanje na same krvne žile, ali vazodilatacija nastaje istom s povećanim dozama; inhibicija vazomotornih centara; hipotenzija koja se zabilježi u toku akutnih otrovanja najčešće je kardiogena, jer je sistolički tlak u desnom ventrikulu smanjen. Velike doze imipramina imaju u stvari un retentissement cardiaque. To je djelovanje direktno, što se može dokazati na izoliranim organima. Imipramin djeluje na kardijalnu kontraktibilnost, i to male je doze mogu pojačati a jake je doze uvijek smanjuju, što znači da imipramin ima negativno inotropno djelovanje. On ima i pozitivno batmotropno djelovanje što bi moglo biti uzrokovano povećanjem koncentracije katecholamina na nivou beta receptora kroz inhibiciju njihove intracelularne difuzije. U velikim dozama imipramin ima negativno dromotropno djelovanje. On djeluje na razini neuromuskularne transmisije, a ne na nodalno tkivo. Smetnje provodljivosti u toku akutnih otrovanja su konstantne, rane, trajne i difuzne. Prema tome su, tvrde autori, inhibitori beta receptora kontraindicirani u liječenju otrovanja imipraminom usprkos njihovog učinka na smetnje podražljivosti. I kinidin je kontraindiciran, jer usporuje provodljivost. U EKG-u se nađu smetnje repolarizacije ventrikula koje mogu prethoditi smetnjama provodljivosti. Imipramin i desimipramin izazivlju poremećenja ritma: u početku je to pozitivni kronotropni učinak koji prelazi u sinus tahikardiju; kasnije učinak postaje negativan kod visokih doza pa se i ritam smanjuje. U finalnom stadiju dolazi do preagonalnog idio-ventrikularnog ritma ili ventrikularne ekstrasistolije. Imipramin povećava izlučivanje kalija, natrija, magnezija i naročito kalcija u mokraći. Jouglard i sur. u velikoj preglednoj tablici iznose svoja osobna opažanja na 80 slučajeva akutnih otrovanja tricikličkim antidepressivima. U kliničkoj slici oni razlikuju tri glavna sindroma akutne intoksikacije: atropinu slični sindrom, neurološki sindrom i kardiovaskularni sindrom. Za atropinu slični sindrom kažu da se može manifestirati već i u terapijskim dozama, a prepoznaje se po midrijazi (18 slučajeva) naročito u prvim satima nakon ingestije; rjeđa je suboća u ustima (8 slučajeva); pareza mokraćnog mjehura i usporenje peristaltike te opstipacija koja se može protegnuti i na više dana nakon uzimanja otrova. Za taj »arest peristaltike«, kažu autori, da može favorizirati digestivnu stagnaciju otrova, pa i njegovu resorpciju, ali zbog tog fenomena ispiranje želuca, čak i zakašnjelo, ima dobro djelovanje; sinus tahikardija je u ovom sindromu najkonstantnija, pa su je autori 18 puta zabilježili. U neurološkom sindromu nađu se koma, katkada popraćena znakovima hiperekscitabilnosti neuromuskularnog aparata, a rjeđe ekstrapiramidnim smetnjama. Koma je obično kratkotrajna, jer nikada ne prelazi trajanje od jednog dana. U toku kome mogu se pojaviti i konvulzije. Ekstrapiramidni znakovi najčešće se vide kod amitriptilina, a katkada mogu dominirati kliničkom slikom. Kardiovaskularni sindrom karakteriziran je sinus tahikardijom zbog antiholinergičkog djelovanja imipramina. Smetnje provođenja najčešće su na razini ventrikula. Autori su zabilježili 10 slučajeva otrovanja tricikličkim antidepressivima kod djece i to kod 6 dječaka i 4 djevojčice u dobi od 2 do 8 godina, pa ističu da su djeca naročito osjetljiva na te medikamente: 75 do 100 mg Tofranila (tj. 3-4 tablete amitriptilina mogu izazvati teške smetnje, a minimalna letalna doza za jedno 18-mjesečno dijete iznosila je 350 mg). U terapiji otrovanja autori razlikuju dva bitna zahvata: eliminaciju otrova i korekciju patoloških promjena. U prvom zahvatu ne treba zaboraviti izazivanje povraćanja, a ispiranje želuca je prva mjera liječenja. Ako je otrovani u komi ispiranje želuca treba provoditi nakon endotrahealne intubacije. U povraćenoj tekućini ili u tekućini dobivenoj ispiranjem može se kemijskom reakcijom ukazati na prisustvo imipramina, desimipramina, klomipramina i trimipramina s bikromatskim reagensom u kojem su u jednakim dijelovima prisutni 2% kalijev bikromat, 30% sumporna kiselina, 50% dušična kiselina i 20% perklorna kiselina; s tim reagensom daju spomenuti triciklički antidepressivi zelenu boju. Renalno izlučivanje propagira se otopinama manitola i glukoze. Liječenje kardiovaskularnih

smetnja odnosi se u prvom redu na suzbijanje sinusne tahikardije. Kako je već rečeno autori tvrde da su inhibitori beta receptora beskorisni pa i kontraindicirani u slučajevima smetnje provodljivosti. Digitalis i prostigmin treba po mišljenju autora izbjegavati, makar se danas u svim drugim publikacijama u liječenju ovih otrovanja prostigmin preporuča. Za smetnje provodljivosti autori smatraju da je »intravenozna perfuzija« s natrijevim laktatom opravdana. Autori navode mišljenje Centra za kontrolu otrovanja u Parizu po komu je indikacija za tu infuziju postavljena kod proširenja QRS u V2 iznad 0,12. Konvulzije treba suzbijati barbituratima kratka djelovanja, ali uz kontroliranu ventilaciju.

Sacks, Bonforte, Lasser i Dimich prikazuju slučaj 2,5 godišnjeg dječaka koji je doveden u bolnicu u komi 15 minuta nakon što je progutao 20-25 tableta koje su sadržavale 25 mg imipramin hidroklorida. Krvni tlak mu je iznosio 100/700 mm Hg, respiracije su bile 30, a frekvencija srca 140 u minuti. Već minutu kasnije krvni tlak je pao na 70/20 mm Hg, a zatim je došlo do generaliziranih konvulzija s respiratornim arestom. Respiracije su ponovno uspostavljene uz pomoć respiratora i intubacije, dok su konvulzije bile suzbijene davanjem 5 mg diazepama (Valium) intravenski. Međutim obe zjenice su ostale fiksirane i dilatirane. U elektrokardiogramu nađena je supraventrikularna tahikardija sa sniženjem S-T segmenata, zašiljenim T valovima i produženim Q-T intervalima. Arterijski pH bio je 7,2, dok je ureja u krvi, kalcij, natrij, kalij, kloridi, CO₂, SGOT i SGPT bili normalni. Odmah je provedeno ispiranje želuca i primijenjena intravenska infuzija sa 20% manitola u 5% otopini dekstrozi te trećina otopine soli. Neurološki status djetetov počeo se lagano popravljati, reagirao je na bolne podražaje, a zjenice su počele reagirati na svjetlo. Elektroencefalogram bio je u granicama normale, dok je u elektrokardiogramu i dalje postojala supraventrikularna tahikardija s povremenim proširenim QRS kompleksom, a krvni je tlak ostao stabilan kod 90/60 mm Hg. Unatoč poboljšanja pojavile su se, međutim, opet konvulzije, ali su i opet bile promptno suzbijene sa 2,5 mg diazepama intravenski; 20 minuta kasnije frekvencija srčanog rada naglo je pala na 60 u minuti, a na kardijalnom monitoru se pojavila aberantna ventrikularna provodljivost nakon čega je došlo do asistolije. Unatoč svim mjerama reanimacije dijete je umrlo 5,5 sati nakon ingestije imipramina. Kod obdukcije nađeni su samo minimalni edem mozga i minimalna pasivna kongestija jetre i pluća. U želučanom sadržaju nađeno je još imipramina. U krvi uzetoj neposredno nakon hospitalizacije bilo je 2,2 gama imipramina na 1 ml, dok je u postmortalnom uzorku plazme bilo 3,6 gama na 1 ml; imipramina u cerebrospinalnom likvoru nije bilo u mjerljivim količinama. Autori u diskusiji ističu vrlo brzu resorpciju imipramina iz gastrointestinalnog trakta i njegovo vezanje na bjelancevine u plazmi. Razumije se da dolazi i do brze akumulacije tog antidepressiva i u tkivima, naročito u bubregu, mozgu i srcu. Nakon demetilacije i glukuronidacije u jetri imipramin se izlučuje u mokraći i to vrlo brzo, jer ga se već 24 sata nakon davanja malih toksičkih doza ne može više naći u tkivima. Naročito su zanimljiva kardiovaskularna poremećena uzrokovana imipraminom. U eksperimentima na životinjama male doze povećavaju krvni tlak i frekvenciju rada srca, što se pripisuje antiholinergičkom učinku. Eksperimenti na izoliranom srcu mačke i psa pokazuju, međutim, da velike doze imipramina snižuju kontraktilnost miokarda i minutni volumen nakon čega slijedi teška sekundarna hipotenzija. Za te se promjene misli da su posljedica direktnog toksičkog učinka na miokard. *Sacks* i sur. također ističu da je imipramin vrlo opasan za djecu, jer djeca općenito ne podnose visoke doze, pa već 75-100 mg (3-4 tablete) mogu izazvati teške simptome, a već 350 mg (14 tableta) bila je smrtna doza za dijete od 18 mjeseci [*Giles, H. M.*; Brit. med. J., 2 (1953) 844]. Kliničke manifestacije su, tvrde *Sacks* i sur., toliko karakteristične da već same po sebi upućuju na etiološku dijagnozu: nakon inicijalnog nemira slijedi umor i gubitak svijesti isprekidan toničko-kloničkim grčevima. Na to se nadovezuje respiratorna depresija i hipotenzija koja ne reagira na vazopresore, puls postaje filiforman i iregularan čim se razvije aritmija. U elektrokardiogramu obično se vidi kompletni ili parcijalni atrioventrikularni blok, a osim toga i različita poremećena ritma kao što su multifokalne ekstrasistole, supraventrikularna tahikardija, undulacija atrija, ventrikularna tahikardija, proširenje QRS kompleksa, depresija S-T segmenata i abnormalni T valovi [*Braun, L. et al.*; Med. Klin., 60 (1965) 1737]. Aritmije se često mogu razviti u fibrilaciju ventrikula i kardijalni arest. Infarkt

miokarda i dekompenzacija srca zabilježeni su u odraslih [Sloman, L.: Canad. Med. Assoc. J., 82 (1960) 20]. Pišući o liječenju Sacks i sur. naglašuju da nema specifičnog antidota pa da se terapija sastoji samo u održavanju vitalnih funkcija naročito u cirkulatornih i respiratornih manifestacija koji ugrožavaju život. Utješno je jedino što toksički učinak imipramina na staničnoj membrani dugo ne traje, a reverzibilan je. Simptomi cerebralne ekscitacije i oštećenja srca javljaju se unutar 24 sata, pa je važno da se svim mogućim sredstvima kroz to, po život opasno vrijeme, održi otrovani na životu. Budući da je koncentracija u serumu uvijek samo trećina one u tkivima ni hemodijaliza ni peritonealna dijaliza nemaju mnogo smisla [Rasmussen, J.: Lancet, 2 (1965) 850]. Razumije se da je ispiranje želuca najhitnije indicirano. Najvažniji terapijski problem ostaju kardijalne poremetnje. Budući da je život ugrožen toksičkim učinkom na srce, potrebno je da otrovani bude odmah smješten u neku jedinicu kardijalne intenzivne njege, gdje su najvažniji monitori koji će odmah otkriti kardijalne poremećenje. Čim se pojave smetnje intrakardijalne provodljivosti trebalo bi odmah postaviti električni stimulator što su autori, priznaju, propustili, jer »u to vrijeme nisu bili svjesni važnosti aktivnog tretiranja kardiotskičnih učinaka otrovanja imipraminom«. Poboljšanje minutnog volumena i krvnog tlaka može se postići neprekidnom intravenskom infuzijom i izoproterenol hidroklorida, dok se kinidin i prokainamid hidroklorid po mišljenju autora moraju izbjegavati u liječenju aritmija. Prema rezultatima eksperimenata na životinjama hipertenzivna sredstva su kontraindicirana [Cairncross, K. D., Gershon, S.: Med. J. Austr., 49 (1962) 373], jer mogu dovesti do povišenja krvnog tlaka, a to opet može dovesti do eksacerbacije kardijalnih simptoma.

Hall je nedavno rezimirao sve publikacije u kojima su do svibnja i lipnja 1970. godine prikazani akutni slučajevi otrovanja tricikličkim antidepressivima. U dvije velike tablice taj autor daje bitne podatke za 97 slučajeva otrovanja kod djece i odraslih kod kojih je bila poznata uzeta doza: u prvom dijelu tablice opisuje otrovanja u djece u dobi od jedne do dvije godine. U tom dijelu se vidi da je za amitriptilin smrtna doza iznosila 1000–1125 mg, za dezipramin 2500 mg, za imipramin 250–625 mg, ali su u toj tablici zabilježeni i slučajevi da je dijete preživjelo i dozu od 1500 mg. Kod odraslih je najniža smrtna doza amitriptilina bila 950 mg, a najveća nesmrtna doza 2500 mg; za dezipramin je ista takva doza bila preživljena, dok je kod imipramina najniža smrtna doza 500 mg, a najveća preživljena 5375 mg; najveća preživljena doza za nortriptilin bila je 350 mg. U drugoj tablici popisani su slučajevi i doze i u posebnoj koloni označeno da li su zabilježeni kardijalni simptomi. Iz tog se korisnog pregleda vidi da je u 31 od 97 slučajeva zabilježeno da su bili prisutni kardijalne ili/i elektrokardiografske abnormalnosti, samo kod 5 slučajeva je bilo izrijekom označeno da ih nije bilo, a kod svih ostalih nije bilo naznačeno da li je tih kardijalnih odnosno elektrokardiografskih promjena bilo ili nije.

Louis, Olbing, Bohlman, Philippou i Heimsoth su prošlog mjeseca objavili slučaj 6 i pol godišnjeg dječaka koji je zbog enureze uzimao dva puta na dan po 1 tabletu imipramina po 25 mg, ali je jednog dana iznenada progutao 17–19 tableta (425–475 mg) tj. dozu od oko 18 mg na kg tjelesne težine. Dva sata nakon ingestije pojavile su se smetnje koordinacije zatim generalizirani kloničko-tonički grčevi i ubrzo potom koma. Kod prijema u bolnicu nađena je uz komu tahikardija i midrijaza, u elektrokardiogramu inkompletni blok desne grane s poremećenjem repolarizacije. Ispiranje želuca izvršeno je odmah po prijemu u bolnicu, ali nije dobiveno ostataka tableta; bolesnik je odmah i intubiran i umjetno disanje je provodeno kroz 22 sata. I u toku te terapije, 8 i 10 sati nakon uzimanja otrova, pojavili su se opet grčevi zbog kojih je ordiniran barbiturat aprobarbital (Somnifen). Kroz 3 dana bolesnik je dobivao infuzije fiziološke otopine glukoze. Forsirana diureza započeta je 4 sata nakon uzimanja lijekova davanjem infuzija manitola (Mannit) i intravenskim injekcijama furosemda. Budući da je u to vrijeme bolesnik bio i dalje u komi autori su davali i ekssangvino-transfuziju sa 5,5 litara krvi. Prema mišljenju autora nije moguće dati točnu ocjenu koja su terapijska sredstva dovela do uspjeha, ali bilježe da je 2 sata nakon prestanka ekssangvino-transfuzije došlo do spontanog normalnog disanja, a nakon daljnjih 5 sati se dječak probudio iz kome. Pri potpunoj svijesti bio je, međutim, istom nakon 43 sata od uzimanja otrova, a to je 23 sata nakon prestanka ekssangvino-transfuzije. Autori su određivali imipramin i desmetilimipramin (tzv. metabolit III imipramina, ali

poznat i kao preparat Pertofran) s pomoću metode Dingella i sur. [Dingell, J. U., Sulser, F., Gillette, J. R.: J. Pharmacol. exp. Ther., 143 (1964) 14] koju prikazuju napominjući da nije isključeno da se s pomoću nje mjere i drugi toksički metaboliti imipramina. Procjenjujući s pomoću određivanja imipramina i metabolita u krvi i mokraći vrijednost različitih terapijskih zahvata autori zaključuju da ni forsirana diureza ni ekssangvino-transfuzija nemaju koristi. To isto vrijedi i za hemodijalizu, tvrde autori, iako tu metodu nisu ni pokušali primijeniti kao terapiju kod opisanog slučaja otrovanja, jer je već dovoljno podataka iz literature o njezinoj nedjelotvornosti. Ipak, na kraju svog prikaza autori citiraju upravo objavljeni rad Bauditza i Bartelheimera koji su navodno s uspjehom primijenili hemodijalizu kod jednog 3 i pol godišnjeg djeteta otrovanog imipraminom [Bauditz, W., Bartelheimer, H. K.: Arch. Toxikol., 26 (1970) 133]. U zaključku o terapiji autori podvlače važnost izazivanja povraćanja, ranog ispiranja i davanja laksancija, ističući da to posljednje sredstvo na prikladan način prekida enterohepatalnu cirkulaciju imipramina i da bi djelotvornost laksancija trebalo više ispitati.

Upravo pri zaključku redakcije ovog broja Arhiva pojavio se u novogodišnjem broju Schweizerische medizinische Wochenschrift članak o kardiotoksičnosti tricikličkih antidepresiva u kojemu Doccetti, Lichtlen, Albert, Meier i Imbach opisuju između ostalog i tri slučaja akutnih suicidalnih otrovanja. U prvom slučaju je 37-godišnja žena uzela nepoznatu ali veliku količinu tableta imipramina, pa je u komatoznom stanju primljena u bolnicu. Kod dolaska su zjenice bile široke i usporeno reagirale na svjetlost, svi refleksi su bili ugasli, a ekstremiteti hladni i cijanotični. Puls nad karotidom iznosio je 40 na minutu, a periferni puls i tlak se nisu mogli mjeriti. Disanje je bilo površno. Ubrzo nakon prijema prestao je rad srca i disanja, ali se još elektrokardiografski mogao snimiti ventrikularni ritam s vrlo deformiranim QRS kompleksima što je ukazivalo na sinusoidalnu sliku bez prekida repolarizacijske faze. Nakon masaže srca, intubacije, umjetnog disanja i infuzija Isuprela i natrijevog bikarbonata ponovno je uspostavljena cirkulacija, ali su se sat kasnije pojavile generalizirane konvulzije zbog čega je primijenjen Valium i Aloferin. Međutim, unatoč terapije tlak i puls su ponovno spali na nemjerljivu vrijednost, a u elektrokardiogramu se pojavila vrlo jaka bradikardija s ventrikularnim kompleksima i undulacijom atrijske stimulacije došlo je do ireverzibilne asistolije. Kod obdukcije nađene su velike koncentracije imipramina u plazmi i svim organima. U drugom slučaju prikazana je 36-godišnja medicinska sestra koja je također uzela nepoznatu količinu imipramina (Tofranil). Primljena je u komi s fiksiranim srednje širokim zjenicama, površnim disanjem, bez mjerljivog tlaka i pulsa tek sa slabim, jedva pipljivim pulsom nad a. femoralis. U elektrokardiogramu su nađeni ekstremno sniženi kompleksi. Unatoč svih pokušaja reanimacije sat kasnije nastala je ireverzibilna asistolija. Kod obdukcije nađeni su ostaci tableta u želucu, krvarenja u sluznici želuca, aspiracija želučanog sadržaja, akutna staza visceralnih organa, edem pluća, hipostaza, atelektaza i edem pluća. Koncentracije imipramina u organima: u jetri 1,7 mg⁰%, u mozgu 0,3 mg⁰%, u plućima 0,3 mg⁰%, u bubrezima 0,3 mg⁰%, u sadržaju želuca 0,3 mg⁰%, u sadržaju crijeva 0,75 mg⁰%. Koncentracija u krvi nije se dala odrediti zbog hemolize, dok se koncentracija u srčanom mišiću nije, nažalost, određivala. U trećem slučaju je 40-godišnji muškarac uzeo u svrhu suicida nepoznatu količinu klorimipramina (Anafranil). Primljen je u komatoznom stanju s uskim zjenicama koje su reagirale na svjetlo, s oslabljenim ali prisutnim refleksima i s tlakom od 85/65 mm Hg. U elektrokardiogramu sinus ritam, ali opća patološka repolarizacija s aplaniranim T valovima u svim odvodima. U rendgenogramu pluća obostrano bazalna staza. Kod ispiranja želuca nisu dobivene tablete niti ostaci tableta. Za vrijeme prva tri dana hospitalizacije razvila se tahikardija do 110 na minutu. Forsiranom diurezom s otopinama glukoze u količini od 3 do 4 litre na dan otrovani je probuđen iz kome, ali je zbog aspiracije sadržaja želuca morao još čitava dva dana biti umjetno ventiliran. Potpuna normalizacija repolarizacije nađena je u kontrolnom elektrokardiogramu 20 dana nakon otrovanja. U općoj diskusiji nakon prikaza tih slučajeva autori daju vrlo iscrpan tabelarni pregled elektrokardiografskih promjena kod tricikličkih antidepresiva, i to u posebnoj koloni za fenotijazine, a u posebnoj za derivate imipramina. Isto tako u posebnoj tablici prikazuju hipotetske mehanizme kardiotoksičnosti također za fenotijazine i imipramine. U tom je članku

ipak najvažnije poglavlje terapije kardijalnih poremećenja kod otrovanja tricikličkim antidepressivima. Autori naglašuju da je ta terapija samo simptomatska, ali ipak daju jasne smjernice. Po njima terapija treba da se odvija u tri smjene: 1) eliminacija toksičkih medikamenata: ispiranje želuca je obligatno a osim toga treba provoditi osmotsku direzu s manitolom i infuzijama glukoze; 2) terapija kardiovaskularnih poremećenja: kod sinus tahikardije Mestinton 0,5–1 mg i. m., kod ventrikularne tahikardije natrijev difenilhidantoin i to kao Epanutin do 250 mg polagano i. v., zatim Antisacer p. o. 4 puta po 100 mg na dan, infuzija kalija u količini od 80 mEq/m² na dan, a kod neuspjeha sve medikamentozne terapije defibrilacija; kod poremetnja provodljivosti infuzije natrijeva bikarbonata, infuzije molarne otopine natrijeva laktata 200–300 ml opetovano, električni stimulator; 3) antikonvulzivna terapija: diazepam i natrijev difenilhidantoin (Antisacer). Sve su te smjernice opširnije obrađene i dokumentirane obilnom literaturom.

Jouglard, J., Poyen, D.: Les intoxications aiguës par les antidépresseurs tricycliques, Marseille Méd., 106 (1969) 1. – Sacks, M. H., Bonforte, R. J., Lasser, R. P., Dimich, I.: Cardiovascular Complications of Imipramine Intoxication, J. A. M. A., 205 (1968) 588. – Hall, R.: Tricyclic antidepressant tranquilizers (Dibenzazepine Compounds), National Clearinghouse for Poison Control Centers, 1970. – Louis, Ch., Olbing, H., Bohlmann, H.-G., Philippou, A., Heimsoth, U.: Zur Behandlung der Imipramin-Vergiftung beim Kind, Dtsch. med. Wschr., 95 (1970) 2078. – Moccetti, T., Lichtlen, P., Albert, H., Meier, E., Imbach, P.: Kardiotoxizität der trizyklischen Antidepressiva, Schweiz. med. Wschr., 101 (1971) 1.

T. BERIĆ i D. DIMOV