

Hipersaturacija i otrovanje lijekovima u starijoj dobi

Hypersaturation and Poisoning with Drugs in the Elderly

Zijad Duraković

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Sažetak U članku su izneseni podaci promjena farmakokinetike – apsorpcije, raspodjele, metabolizma, izlučivanja, kao i farmakodinamike lijekova. Posebno su naglašene nuspojave lijekova koje su znatno veći problem u starijoj dobi nego u drugim dobnim skupinama: u starijih su osoba sedam puta češće. Izneseni su problemi i razlozi hipersaturacije te otrovanja lijekovima u starijoj dobi, dijagnostički postupak, kao i moderni načini liječenja – od ispiranja želuca do primjene visoko diferencijalnih metoda poput izvantjelesne hemodijalize, jedne od metoda hemoperfuzije, plazma-separacije – do primjene antidota. Zauzet je stav kako sve metode u liječenju otrovanja, koje se rabe u mlađoj i srednjoj dobi, treba rabiti i u otrovanog bolesnika starije dobi štujući indikacije, potencijalne komplikacije i kontraindikacije, uvijek individualnim pristupom.

Ključne riječi: lijekovi, hipersaturacija, otrovanje, starija dob, dijagnostika, liječenje

Summary This paper deals with pharmacokinetics, i.e. absorption, distribution, metabolism, and elimination of drugs, as well as with pharmacodynamics in the elderly. A special emphasis is placed on adverse reactions, which are seven times more frequent than in other age groups. Problems and reasons for hypersaturation and poisoning with drugs are discussed, including diagnostic procedures and modern therapeutic methods, from gastric lavage to highly sophisticated methods such as extracorporeal haemodialysis, hemoperfusion (charcoal or resin), plasma separation and use of antidotes. All therapeutic methods otherwise used for the treatment of intoxication in young and middle-aged patients have to be used in the treatment of the elderly, taking into account indications, possible complications and contraindications and applying an individual approach.

Key words: drugs, hypersaturation, poisoning, elderly patients, diagnostics, therapy

U osoba starije dobi, u usporedbi s drugim dobnim skupinama, opasnost otrovanja lijekovima povećana je zbog čestog uzimanja velikoga broja lijekova – što u pravilu nema farmakoterapijskog opravdanja, kao i zbog češćeg ispoljavanja hipersaturacije pa i otrovanja lijekovima. Povećana je opasnost slučajnih otrovanja, ali i suicidalnih pokušaja otrovanjem (1-12). Prema podacima iz SAD-a, u populaciji bolesnika starije dobi koji su se otrovali, 11,4% otrovalo se slučajno, dok ih je 2,8% pokušalo samoubojstvo otrovanjem (6).

Uvod u veličinu problema otrovanja u osoba starije dobi može se razabrati iz naših podataka navedenih u slijedu. Isti se odnose s jedne strane na podatke ukupnoga prijama na liječenje bolesnika svih dobnih skupina i napose bolesnika starije dobi, a s druge pak strane na podatke žurnoga prijama osoba u dobi od 65 i više godina u specijaliziranu jedinicu intenzivne skrbi u Klinici za unutrašnje bolesti Rebrow u Zagrebu. U tablici 1 navedeni su podaci petogodišnje analize ispisnih dijagnoza bolesnika liječenih u navedenoj Klinici. Glavna je dijagnoza prijama bila gastroenterološka, potom kardiovaskularna, a egzo-

gena otrovanja bila su razlogom liječenja u 156 od 8.424 liječena bolesnika.

Iako je od ukupnoga broja otrovanih bolesnika manje onih starije dobi nego mlađih, smrtni ishod češći je u starijih nego u mlađih. Mnogi su razlozi tome, među inima prilično prepoznavanje nuspojava lijeka kod starijih bolesnika. Tzv. nova bolest kao razlog žurnog prijama u bolesnika starije dobi ne mora značiti drugo do nuspojavu lijeka – od hipersaturacije do otrovanja. Opasnost nastanka bolesti uzrokovane lijekovima 15 je puta češća u starijih nego u mlađih bolesnika. Od ukupno 3% bolesnika u kojih je bolest posljedica uzimanja lijekova, 40% su u dobi od 60 godina.

Razlogom nuspojava mogu biti promjene **farmakokinetike**, tj. analize vremena i koncentracija lijeka u tijelu, što uključuje apsorpciju, raspodjelu, metabolizam i izlučivanje lijeka, kao i promjene **farmakodinamike** lijekova, što uključuje učinak koncentracije lijeka na mjestu djelovanja, tj. biološki terapijski učinak. No neke se promjene farmakološkog učinka lijeka ne mogu tumačiti samo promjenom farmakokinetike u starosti.

Tablica 1. Najčešće ispisne dijagnoze bolesnika liječenih u Klinici za unutrašnje bolesti Rebro u Zagrebu u petogodišnjem razdoblju prema dobi i spolu

Dijagnoza	65-94 godine (%)			16-64 godine (%)			Statistički značajna razlika (p)
	m	ž	ukupno	m	ž	ukupno	
egzozogena otrovanja (N=156)	0,1	0,2	0,2	0,6	0,6	0,6	-
nuspojave lijekova (N=301)	0,4	0,8	0,7	0,6	1,4	1,0	< 0,01
endokrinološka (N=2.277)	4,0	7,7	6,0	5,4	9,2	7,5	< 0,01
gastroenterološka (N=11.626)	38,1	33,7	35,4	41,6	32,0	36,9	< 0,05
kardiološka (N=5.362)	28,2	27,4	27,7	15,7	9,9	13,1	< 0,01
hematološka (N=3.032)	6,1	6,7	6,4	11,7	9,4	10,6	< 0,01
nefrološka (N=4.131)	9,5	9,5	9,5	12,2	16,5	14,2	< 0,01
pulmološka (N=893)	5,9	3,8	4,7	2,3	1,9	2,1	< 0,01
imunološka (N=1.308)	0,6	1,8	1,2	2,1	8,8	5,2	< 0,01
cerebrovaskularni inzult (N=188)	1,5	1,5	1,5	0,2	0,2	0,2	< 0,01
ostalo (N=2.534)	5,6	7,2	6,4	7,6	10,1	8,6	-

Farmakokinetika

Bolesnici starije dobi često uzimaju lijekove; ova potrošnja iznosi 22-30% uzimanja lijekova od uzimanja lijekova u svim dobnim skupinama. Bolesnici starije dobi u pravilu su osjetljiviji na primjenu uobičajenih doza lijekova i u njih se češće događaju štetne neželjene reakcije na lijek. Farmakokinetika kao i farmakodinamika sa starenjem se mijenjaju (1-12).

Apsorpcija lijekova u starijih se bolesnika smanjuje; povišuje se pH želučanoga soka, što je povezano s dobi. Ovo utječe na topivost mnogih lijekova i na njihovu apsorpciju. Zbiva se atrofični gastritis, smanjuje se broj stanica koje sudjeluju u apsorpciji, smanjuje se apsorpcijska površina. Zbog usporenog pražnjenja želučanog sadržaja usporava se apsorpcija nekih lijekova. Smanjuje se motilitet tankog crijeva, zbiva se divertikuloza dvanaesnika i kolonizacija tankog crijeva mikroorganizmima. Često se smanjuje minutni volumen srca, čiji rezultat je smanjenje protoka krvi u probavnom sustavu, što sve smanjuje apsorpciju nekih lijekova. Brzina apsorpcije iz probavnoga sustava ovisi o brzini kojom se želučani sadržaj prazni u tanko crijevo, kao i o vremenu prolaska tvari kroz tanko crijevo, ali i o stupnju miješanja u želucu i tankom crijevu, apsorpcijskoj površini, stanju krvožilja i protoku krvi kroz probavni sustav.

Čimbenici koji mijenjaju apsorpciju lijekova u bolesnika starije dobi jesu: vrijeme pražnjenja želučanog sadržaja, interakcije lijekova, vrijeme između uzimanja lijeka i uzimanja obroka hrane, stanje nakon kirurškoga zahvata u probavnom sustavu.

Dva su važna čimbenika apsorpcije lijekova iz crijeva: jedan je konstanta stope apsorpcije, a drugi je biološka raspoloživost lijekova. No ipak se stopa apsorpcije nekih lijekova sa starenjem ne mijenja i čini se kako je proces apsorpcije manje važan čimbenik u djelovanju lijekova od drugih čimbenika farmakokinetike.

Apsorpcija iz crijeva ovisi o konverziji lijeka bakterijama iz probavnog sustava, o promjenama pH želučanog soka i enzimima, o metabolizmu u sluznici probavnoga sustava ili pak u jetri. Tako primjerice nakon kolecistektomije, ileostomije ili nakon cerebrovaskularnog inzulta napose u bolesnika starije dobi koji se hrane samo tekućom hranom, lijekovi u tekućem pripravku mogu biti bržega djelovanja od pripravaka za oralnu primjenu. No ovo ne vrijedi za sve lijekove: npr. fenitoin primijenjen u obliku suspenzije manje je biološke raspoloživosti nego onaj primijenjen u obliku tableta. U bolesnika starije dobi također treba voditi računa o činjenici da neki lijekovi primijenjeni subkutano ili intramuskularno mogu biti produljene apsorpcije zbog aterosklerotskih promjena krvožilja, na mjestu na kojemu je lijek primijenjen.

Raspodjela lijekova mijenja se u starosti. Brojni su razlozi ovome – smanjenje minutnoga volumena srca, povećanje periferne vaskularne rezistencije, smanjenje protoka krvi u organima zbog aterosklerotskih promjena srca i krvožilja, kao primjerice u jetri i bubrezima, zatim smanjenje ukupne količine vode u tijelu, smanjenje volumena plazme i izvanstanične vode, smanjenje tzv. nemasne tjelesne mase. Smanjuje se koncentracija albumina u plazmi kako zbog smanjene sinteze albumina u jetri, tako i zbog katabolizma albumina. Ukoliko se lijek značajno veže na proteine plazme, aktivni dio lijeka u bolesnika starije dobi često je više koncentracije, a to je dio lijeka koji se veže na receptorsko mjesto – što je niža koncentracija albumina u plazmi, veća je farmakološka aktivnost lijeka. Primjer za ovo jest raspodjela etanola u organizmu, koji se raspodjeljuje u ukupnom volumenu vode u tijelu. Ako se etanol primijeni infuzijski iv. putom, kao naprimjer tijekom liječenja otrovanja metanolom ili (di)etilen glikolom, pri istoj dozi može se u starijih osoba ustanoviti viša koncentracija u krvi nego u osoba srednje dobi, a da se klirens etanola ne mijenja. Iz ovoga se može zaključiti kako je u starijih osoba sniženje volumena raspodjele etanola razlogom za ovu višu koncentraciju. Drugi je primjer oralni antikoagulans varfarin, kojeg se u osoba starije dobi oko 94% veže na proteine plazme pa, dakle, slobodna frakcija ovog lijeka iznosi oko 6%, za razliku od osoba srednje dobi u kojih se oko 97% veže na proteine plazme pa slobodna frakcija ovog lijeka iznosi oko 3%. O ovim činjenicama treba voditi računa, kako bi se izbjegle nuspojave navedenog lijeka u starijih osoba.

Volumen raspodjele lijeka, tj. odnos između količine lijeka u organizmu podijeljen s koncentracijom lijeka u krvi, mijenja se u bolesnika biološki starije dobi. Na ovo djeluje pretilost, ali i malnutricija, hipoalbuminemija, zatajivanje bubrega, interakcije lijekova i dr.. Neki lijekovi imaju mali volumen raspodjele, tj. mala im je koncentracija u tkivima i uglavnom se nalaze u krvi, a ovakav su primjer aminoglikozidni antibiotici. Ovo su hidrofilni lijekovi koji se raspodjeljuju u ukupnoj količini vode u organizmu. Budući da je količina vode u organizmu starije dobi smanjena za 10-15% u odnosu na mlađu dob, može se očekivati kako će u starijoj dobi biti manji volumen raspodjele onih lijekova koji se raspodjeljuju u tjelesnim tekućinama.

Posebnost lijekova koji imaju velik volumen raspodjele jest da ih je više u tkivima, a manje u krvi. Ovakav su primjer digoksin i medigoksin. Lipofilni lijekovi u starijih osoba imaju veći volumen raspodjele nego u mlađoj dobi, a primjer za ovo jesu barbiturati koji se nakupljaju u masnom tkivu. Koncentracija lijeka u plazmi razmjerna je koncentraciji lijeka u tkivima. Ukoliko je riječ o velikom volumenu raspodjele lijeka, stopa sniženja koncentracije lijeka u krvi bit će polagana pa i unatoč činjenici da mu je klirens veliki. Ako se ne primijeni lijek u dozi zasićenja već u dozi održavanja, polako će mu se povisiti koncentracija u plazmi kako se događa s lijekovima velikoga volumena raspodjele jer, potrebno je da se lijek raspodjeli u velikom volumenu. Volumen raspodjele može mijenjati sposobnost vezanja lijeka na proteine plazme, odnosno količinu lijeka koji nije vezan na proteine plazme. Relativno malo sniženje koncentracije proteina plazme u bolesnika starije dobi

može dovesti do dvostruko pa i trostruko više koncentracije slobodnoga lijeka u plazmi.

Metabolizam lijekova i biotransformacija zbivaju se uglavnom u jetri, ali i u plazmi, sluznici probavnog sustava, plućima te bubrezima. Jetra je glavni organ za metabolizam lijeka, a starenjem se smanjuju kako količina jetrenoga tkiva, tako i protok krvi kroz jetru, kao i aktivnost mikrosomalnih enzima jetre.

Zbog smanjenja mikrosomalne aktivnosti jetre pojačava se osjetljivost npr. za fenobarbiton. Lijek u jetri mijenja se u manje aktivnu ili neaktivnu tvar, a rjeđe u aktivniji metabolit. Lijek pretvoren u jetri u metabolit postaje manje topiv u mastima, što pospešuje njegovo izlučivanje bubrezima.

Smanjenje cirkulacije krvi u jetri rezultira produženjem biološkoga poluvremena nekih lijekova, poput primjerice propranolola, morfina, lidokaina, no ovo se ne odnosi naprimjer na klorpromazin, teofilin čija inaktivacija ne ovisi o "učinku prvog prolaza kroz jetru". Bitno se razlikuju oralna i iv. doza lijekova koji podliježu učinku prvoga prolaza kroz jetru; ovakav su primjer blokatori beta-adrenergičkih receptora, verapamil, lidokain, nitrati, labetalol, hidralazin te mnogi triciklički antidepressivi. Metabolizam ovih lijekova ovisi o protoku krvi kroz jetru.

Dakle, riječ je o porastu biološke raspoloživosti lijeka u organizmu starijega bolesnika te stoga navedenim lijekovima treba smanjiti primijenjenu dozu. U zatajivanju jetrene funkcije mnogim lijekovima treba smanjiti dozu; ovakvi lijekovi su primjerice: metoprolol, kortikosteroidi, rezerpin, antikonvulzivi, sedativi te haloperidol. Sekrecija lijekova hepatobilijarnim putom manje je značajna za izlučivanje nemetaboliziranih lijekova, no značajan je put za izlučivanje lijekova podvrgnutih metabolizmu, a napose onih koji podliježu procesima konjugacije.

Dva klirensa lijeka, metabolički i bubrežni, čine ukupni klirens lijeka koji je odgovoran za postignutu koncentraciju lijeka u krvi, kao i za farmakološki učinak. Hepatalni klirens lijekova smanjen je u starosti te zbog toga ovim bolesnicima treba individualizirati primjenu lijekova koji podliježu metabolizmu u jetri. Klirens lijekova jetrom može biti nizak (manje od 100 ml/min), prosječan (100-500 ml/min) i visok (preko 500 ml/min). Lijekovi niskoga klirensa jesu primjerice acetilsalicilna kiselina, diazepam, teofilin te varfarin. Primjeri prosječnoga klirensa jesu lijekovi eritromicin, kloramfenikol i kinidin. Primjeri visokoga klirensa jesu: verapamil, nifedipin, amitriptilin, doksepin te klorpromazin.

Izlučivanje lijekova bubrezima kao i njihovih metabolita u starosti se smanjuje zbog funkcijskih i parenhimnih promjena koje se tijekom starenja događaju. Ovo vrijedi za lijekove koji se izlučuju glomerularnom filtracijom, kao i tubularnom sekrecijom. Zbog brojnih promjena koje se događaju sa starenjem, glomerularna filtracija određena klirensom endogenoga kreatinina smanjuje se prosječno za 8 ml/min po desetljeću, počevši od četvrtog desetljeća nadalje. No budući da se uz smanjenu glomerularnu filtraciju istovremeno smanjuje i količina tjelesne mase, u osoba starije dobi za procjenu "stanja bubrega" nije dovoljno analizirati koncentraciju kreatinina u serumu, čija je koncentracija često unutar normalnih vrijednosti zbog

navedenoga (smanjena je bubrežna rezerva, ali je smanjena i mišićna masa), već dakle treba rabiti analizu klirensa kreatinina. Dva su često korištena lijeka u bolesnika starije dobi kojima treba smanjiti dozu: medigoksin i gentamicin. No i dozu alopurinola također treba smanjiti. Neki lijekovi smanjuju bubrežni protok krvi, kao primjerice blokatori beta-adrenergičkih receptora pa ove lijekove treba izbjegavati u bolesnika starije dobi s dokazano sniženim klirensom kreatinina. Tubularna se funkcija smanjuje s povišanjem dobi pa se vrijeme poluizlučivanja nekih lijekova također smanjuje. Tako je, primjerice, vrijeme poluizlučivanja penicilina dvostruko dulje u starijih nego u mladih osoba, a ovo se odnosi i na cefalosporine, prokainamid, disopiramid te probenecid. Od četvrtoga desetljeća života protok plazme kroz bubrege smanjuje se prosječno za oko 10% po desetljeću. Stopa izlučivanja lijekova bubrežima povezana je sa stopom glomerularne filtracije. Mnogi su lijekovi slabe kiseline ili slabe baze; mogu biti topivi u vodi, u lipidima, topivi u tubularnoj tekućini – dakle kao ion topiv u vodi ili kao nedisocirana kiselina topiva u lipidima. Stanice bubrežnih tubula ponašaju se kao lipidne membrane. Stoga će molekule lijeka koje su u nedisociranom obliku, brže difundirati natrag. Odnos nedisociranosti prema disociranosti molekula ovisi o pH pa i ova difuzija unatrag ovisi o pH urina. U uvjetima alkalnog urina neki su antibiotici znatno učinkovitiji, kao naprimjer aminoglikozidi. Neki se lijekovi u alkalnom urinu smanjeno izlučuju iz organizma, zbog čega su produženoga djelovanja – kao primjerice amfetamin (u našeg pučanstva samo 2% osoba starije dobi ima alkalni urin). Neki lijekovi, kao naprimjer diazoksid, cimetidin, klonidin i metildopa, primarno podliježu mijeni u bubrežima te im se smanjuje bubrežni klirens. Ukoliko se istovremeno više ovakvih lijekova primijeni, klirens im je niži nego ako se primijeni samo jedan od ovih lijekova.

Lijekovi kojima u bolesnika starije dobi treba smanjiti dozu navedeni su na tablici 2, a lijekovi koje ne treba primijeniti u bolesnika starije dobi (ako je to ikako moguće), navedeni su u tablici 3.

Tablica 2. Neki lijekovi koji se u smanjenoj dozi propisuju bolesnicima starije dobi (1-12)

Lijek	Moguća posljedica, ukoliko se koristi u uobičajenoj dozi
aminoglikozidni antibiotici	nefrotoksičnost, ototoksičnost
benzodiazepini	neželjena depresija središnjega živčanog sustava (pri višim dozama)
medigoksin	toksičnost digitalisa
haloperidol	eskrapiramidni simptomi
klometiazol	konfuzija (u višim dozama)
levodopa	arterijska hipotenzija
metoklopramid	konfuzija (često)
petidin	depresija respiracije
tiroksin	infarkt miokarda
D-vitamin	nefrotoksičnost

Tablica 3. Lijekovi koje ne treba davati bolesnicima starije dobi, ako je ikako moguće (1-12)

Lijek	Neželjeni učinak
fenilbutazon	aplastična anemija
gvanetidin	ortostatska hipotenzija
karbenoksolon	retencija tekućine, zatajivanje srca
klorpropamid	hipoglikemija
klortalidon	prolongirana diureza
nitrofurantoin	periferna neuropatija
pentazocin	konfuzija

Promjene sudbine lijeka u organizmu bolesnika starije dobi mogu se sažeti:

Smanjena je tzv. nemasna masa tijela, smanjena je količina ukupne vode u tijelu – zbog čega se smanjuje volumen raspodjele lijekova topivih u vodi. Često postoji relativni porast količine masnoće u tijelu, zbog čega poraste volumen raspodjele lijekova topivih u lipidima. Smanjena je koncentracija albumina u plazmi i povećana je količina kiselih glikoproteina, zbog čega se mijenja količina slobodnoga lijeka u organizmu. Smanjuje se volumen raspodjele lijekova, smanjuje se rezerva srca – zbog čega postoji opasnost zatajivanja srca u slučaju primjene lijekova koji djeluju negativno inotropno – primjerice blokatori beta-adrenergičkih receptora ili lijekovi koji dovode do retencije tekućine – kao naprimjer kortikosteroidi ili karbenoksolon. Smanjuje se osjetljivost baroreceptora te postoji sklonost ortostatskoj hipotenziji, smanjuje se vitalni kapacitet pluća. Potencijalna opasnost stoga biva u primjeni blokatora beta-adrenergičkih receptora, kao i nekih antidepresiva. Metabolički kapacitet jetre se smanjuje, kao što se smanjuje i bubrežna rezerva i stoga se nakupljaju lijekovi koji se izlučuju bubrežima. Povećava se osjetljivost središnjega živčanog sustava na lijekove. Prekomjerno se izlučuje ADH (antidiuretski hormon), zbog čega postoji opasnost od trovanja vodom.

Farmakodinamika

Kako je naprijed izneseno, farmakodinamika se odnosi na učinak pojedine koncentracije lijeka na tkiva. Promjene organizma tijekom starenja dovode do povećane osjetljivosti organizma na uobičajene doze lijekova. Primjer za ovo može biti smanjena osjetljivost beta-adrenergičkih receptora u starijoj dobi (1-12). No ovaj problem nije jednostavan. Naime, postoje podaci prema kojima se učinkovitost blokatora beta-adrenergičkih receptora, ali i stimulatora ovih receptora smanjuje s povišanjem dobi. No kod izvjesnoga broja osoba ovo se ne događa. Tako se ponovo sučeljavamo s poteškoćama kriterija: što je to biološka dob, a što je u korelaciji s kronološkom dobi? Prema našim istraživanjima, više od 20% osoba tzv. starije dobi biološki ima nižu dob nego što je kronološka (4, 7).

U biološki starijoj dobi promjene organizma, odnosno pojedinih organa mogu rezultirati nuspojavama primjenom lijekova, kakve nisu uobičajene u drugim dobnim skupinama. Tako, primjerice zbog promjena funkcija baroreceptora, primjena diuretika, metildope ili cikličkih antidepresiva može rezultirati ortostatskom hipotenzijom. Zbog smanjene koncentracije androgenih hormona u muškaraca, što se zbiva s porastom životne dobi, primjena medigoksina ili spironolaktona može rezultirati ginekomastijom. Zbog promjene termoregulacije u starosti, primjena fenotiazina može dovesti do hipertermije, ali i do hipotermije.

Zbog povišene sekrecije ADH, primjena klorpropamida može dovesti do hiponatremije. Uz postojanje bolesti sinusatrijskoga ili atrioventrikularnog čvora, primjena medigoksina ili verapamila može dovesti do značajnije bradikardije, nego u onih koji ne boluju od ovih bolesti. U bolesnika koji boluju od adenoma prostate, primjena antikolinergičkih lijekova kao i cikličkih antidepresiva ili antiaritmika disopiramide može dovesti do retencije mokraće. U bolesnika koji boluju od bolesti mokraćnoga mjehura, primjena diuretika može dovesti do inkontinencije mokraće. U bolesnika pak s insuficijentnom venskom cirkulacijom nogu, primjena nifedipina kao i nekih drugih antagonista kalcijevih kanala, može dovesti do edema nogu. Međutim, navedene nuspojave lijekova u uobičajenim dozama u bolesnika starije životne dobi vjerojatno su više vezane uz navedene promjene farmakokinetike, nego uz promjene farmakodinamike. Ukoliko je primarno riječ o farmakodinamskim promjenama, potrebno je provjeriti zašto je to tako; nije li riječ o porastu koncentracije lijeka na mjestu djelovanja zbog toga što mu je smanjeno izlučivanje?

Nuspojave

Nuspojave lijekova u bolesnika starije dobi znatno su veća poteškoća nego u drugim dobnim skupinama. Brojni su razlozi ovome, počevši od nedovoljno brižljive kliničke procjene stanja bolesnika, iz čega može proizići neprikladan odabran lijek. Dalji razlog nuspojavama lijekova u bolesnika starije dobi može biti prekomjerno propisivanje lijekova, najčešće bez farmakoterapijskog opravdanja. K tome, razlog nuspojavama može biti i loša kontrola učinka lijeka tijekom dugotrajne primjene, kao i promjene farmakokinetike te promjene farmakodinamike lijekova, ali i bolesnikovo neadekvatno uzimanje lijekova (1-12).

Prema nekim podacima, prvih pet najčešće korištenih lijekova u bolesnika starije dobi jesu: diuretici, glikozidi digitalisa, antidepresivi, analgetici i antihipertenzivi. Potom slijede acetilsalicilna kiselina kao antiagregacijsko sredstvo, antireumatici, lijekovi koji smanjuju sekreciju želučane sluznice, antikoagulansi, antimikrobna sredstva, lijekovi za liječenje bolesti središnjega živčanog sustava, potom kortikosteroidi. Kada se govori o tome da bolesnici ne štiju odredbe liječnika o primjeni lijekova, ovo se odnosi na trećinu do polovice bolesnika starije dobi koji uzimaju lijekove. U jednom istraživanju ustanovljeno je kako čak dvije trećine bolesnika starije dobi čine pogreške pri uzimanju lijekova, što se napose odnosi na bolesnike u dobi iznad 75

godina, one koji žive sami i koji istovremeno boluju od više bolesti. Prema nekim podacima kod bolesnika u dobi od 70 do 79 godina sedam puta su češće nuspojave lijekova nego kod onih u dobi od 20 do 29 godina. Stariji bolesnici bivaju često hospitalizirani zbog polipragmazije i zbog nuspojave lijekova. Kod bolesnika u dobi iznad 80 godina u 25% bilježe se nuspojave, za usporedbu prema 12% u dobi od 41 do 50 godina. Od ukupno, oko 3% bolesnika u kojih je bolest ništa drugo nego nuspojava lijekova, 40% ih je starijih od 60 godina. Bolesti uzrokovane lijekovima 15 su puta češće u starijoj nego u mlađoj dobi. Učestalost nuspojave lijekova u bolesnika starije dobi koji uzimaju jedan lijek iznosi oko 10%, dok u onih koji uzimaju istovremeno prosječno 6 lijekova ovo iznosi oko 30%. Na veličinu ovog problema upućuju i podaci prema kojima 87% bolesnika u dobi od 76 godina uzima više lijekova, a od njih 34% uzima tri ili više različitih lijekova.

Nuspojave lijekova u bolesnika starije dobi mogu biti i posve netipične. Ovakav je primjer primjena atropina, čija visoka doza može rezultirati kliničkom slikom "atropinske psihoze", kao i "atropinske demencije". Midrijaza pri tome može izostati, kao što mogu izostati tahikardija, retencija mokraće ili opstipacija.

Primjena glikozida digitalisa može dovesti do netipičnih znakova otrovanja, kao što su mentalna depresija ili psihoza, što se može javiti prije drugih znakova otrovanja. Do mentalne depresije može dovesti i primjena blokatora beta-adrenergičkih receptora, sedativa, metildope, klonidina i rezerpina. Neki pak lijekovi mogu dovesti do konfuzije, kao što su primjerice ciklički antidepresivi, barbiturati, izoniazid, acetilsalicilna kiselina i dr.

Posebnosti otrovanja

Kada je riječ o otrovanju lijekovima, definicija otrovanja ne razlikuje se od one u širem smislu: *otrovanja jesu bolesti izazvane otrovima koje su s obzirom na kvalitetu, količinu ili koncentraciju tijelu strane, a unesene na bilo koji način u tijelo djeluju kemijski ili fizikalno-kemijski, poremećujući anatomski ustroj ili funkcijski sklad organa. Otrovom smatramo tvar čiji su učinci na organizam štetni ili opasni, neovisno o tome jesu li povratni ili nepovratni.* Ovo znači da neka tvar pri određenoj dozi može biti lijek, no ako se doza povisuje mogu se pojaviti ili pojačati štetni učinci pri kojima postaje otrovom za organizam. Može se reći kako je svaka tvar otrov u prikladnim okolnostima. Pritom se susrećemo s pojmovima poželjnoga i nepoželjnog učinka. Poželjni učinak proučava farmakologija, a nepoželjni toksikologija. Pritom treba voditi računa o činjenici da se od četvrtog desetljeća života organizam mijenja kako u ustroju, tako i u funkciji pa potencijalno otrovna tvar kao što je primjerice lijek u visokoj dozi, može imati posebno negativan učinak glede brzine nastanka, ali i glede težine lezije (9).

Ovdje se susrećemo s **toksikodinamikom** i **toksikokinetikom**. **Toksikokinetika** ne proučava samo procese analize vremena i koncentracija otrova u tijelu, što uključuje apsorpciju, raspodjelu, metabolizam i izlučivanje lijeka (9). Saturacijski procesi češće nastaju nego u farmakoki-

netici; otrovi jače utječu na fiziološke procese njihova puta u organizmu, zbog fizioloških procesa koji se događaju u organizmu osobe starije dobi, primjerice zbog procesa ateroskleroze, arterijske hipertenzije, promjena probavnog sustava, promjena srca i krvožilja i dr.. Otrovi dovode do reverzibilnih, ali i do ireverzibilnih promjena organizma.

Toksikodinamika uključuje učinak koncentracije otrova na mjestu djelovanja. Za djelovanje otrova značajna je doza koja je dospjela u organizam. Naime, otrov ili lijek koji može biti potencijalan otrov, može imati više učinaka na organizam. Učinci dakako mogu biti korisni, ali mogu biti štetni pa i potencijalno smrtonosni. Razlozi zašto neke otrovne tvari ne djeluju jednako na različite vrste leže u razlikama uvjetovanim posebnostima toksikokinetike i toksikodinamike te tvari u različitim vrsta. Činjenica jest da svaki lijek može postati otrovom, što može primjerice biti ovisno o dozi. Primjer za navedeno može biti kuhinjska sol (NaCl) koja je nužna za procese u organizmu, a u visokoj količini može biti otrovom (što se odnosi kako na akutni, tako i na kronični unos). Dakako, nije svaka osoba jednako osjetljiva na NaCl: u mladoga zdravog čovjeka i viša količina NaCl ne mora nužno dovesti do promjena, dok u bolesnika koji boluje od kronične bolesti bubrega, od povišena krvnog tlaka ili od zatajivanja crpne funkcije srca, viša količina unijete soli u organizam može biti pogubna.

Poželjan učinak u jednome, može biti nepoželjan u drugom slučaju. Tako primjerice jedno od djelovanja atropina može biti suhoća usta, što je poželjan učinak kod preanestetičke medicacije, no isti je učinak nepoželjan ako se ovaj lijek daje za smanjenje hipersekrecije želuca. No ipak, u većini se slučajeva može odrediti koji je učinak neke tvari nepoželjan, tj. štetan. Iako učinak ovisi o primijenjenoj dozi, postoje velike interindividualne razlike u osjetljivosti na neku kemijsku tvar. Iz ovoga proizlazi da će se neki učinci javljati relativno rijetko pa se može dogoditi da promaknu pozornosti promatrača. U znanosti o otrovanjima značajni su rijetki štetni učinci kemijskih tvari, neovisno o tome javljaju li se po jednoj primijenjenoj dozi ili nakon višekratnog unosa.

Štetni učinci mogu, s obzirom na primijenjenu dozu, biti brzi ili odloženi. Brzi učinak nastaje u času kada je otrov stigao na ciljno mjesto (mogu biti gotovo trenutačni), a odloženi se učinci javljaju nakon faze latencije koja može biti dugotrajna (npr. genotoksičnost). Glede štetnosti, učinci mogu biti povratni i nepovratni. Kod **povratnih** učinaka, djelovanje je ovisno o koncentraciji pri čemu otrov djeluje na proces u organizmu blokiranjem ili ubrzavanjem. Smanjivanjem koncentracije učinak otrova slabi, dok se povećanjem koncentracije učinak povećava. Uklanjanjem ovakve tvari iz organizma, učinak prestaje. Kod **nepovratnih** učinaka događa se definitivno oštećenje organizma pa se organ ili njegov dio više ne mogu oporaviti.

Postoje toksikokinetičke interakcije u organizmu pa se unesena otrovna tvar može ponašati na način da reakcija može biti aditivna, sinergistička ili potencirajuća. Primjer za aditivne reakcije jest djelovanje dviju tvari sličnog učinka. Pri sinergističkom učinku, djelovanje dviju otrovnih tvari nekoliko je puta veće nego djelovanje samo jedne tvari; kod potencirajućih učinaka jedna tvar ima učinak kakav se kod druge ne opaža.

U toksikologiji su značajni antagonistički učinci, pri čemu učinak jedne tvari smanjuje učinak druge. Četiri su tipa antagonističkih reakcija: funkcijski, kemijski ili inaktivacijski, dispozicijski i receptorski. Funkcijski se antagonizam događa ondje gdje su dvije tvari suprotna učinka na istu fiziološku funkciju, kao što je primjerice sniženje krvnog tlaka tijekom otrovanja barbituratima, a koji antagonizira primjena simpatikomimetika noradrenalina. Kemijski antagonizam ili inaktivacija uključuje reakciju između dviju kemijskih tvari, pri čemu se učinkovitost tvari inaktivira ili se pak stvara manje otrovna tvar. Primjer za ovo jest primjena kelirajućih tvari ("rakova klijesta") pri otrovanju s teškim metalima, pri čemu se stvaraju kelati, koji se lakše iz organizma odstranjuju. Ovdje spada i primjena digitalisnih specifičnih protutijela tijekom otrovanja s glikozidima digitalisa (digoksin). Dispozicijski antagonizam događa se tamo gdje jedna tvar mijenja toksikokinetiku drugoj tvari u nekoj od faza u organizmu, od apsorpcije i metabolizma do izlučivanja. Primjer za ovo jest primjena aktivnog ugljena pri otrovanju otrovom koji se unio peroralnim putem (npr. teofilin) ili pak tvari koje pospešuju glomerularnu filtraciju otrova, primjerice forsirana diureza diuretikom Henleove petlje (furosemid, bumetanid, torasemid) tijekom otrovanja s barbituratima. Receptorski antagonizam javlja se tamo gdje se dvije tvari vežu na isto receptorsko mjesto pa jedna "istiskuje" drugu s ovoga mjesta. Primjer za ovo jest primjena kisika tijekom otrovanja s ugljik-monoksidom ili primjena naloksona tijekom otrovanja s opijatima (morfin).

U toksikologiji značajna je pojava tolerancija, tj. smanjena osjetljivost na djelovanje otrovne tvari nastale tijekom ranije izloženosti nekoj kemijskoj tvari. Tolerancija može biti dispozicijska ili pak ona koja je nastala smanjenom osjetljivošću tkiva. Dispozicijska tolerancija nastaje jer manja količina kemijske tvari doprije na mjesto djelovanja zbog toksikokinetičkih razloga. Ovakav primjer jest otrovanje kadmijem, gdje se tolerancija povećava kod indukcije sinteze proteina koji ga na sebe vežu (metalotionein). O smanjenoj osjetljivosti tkiva znanje nam je još uvijek necjelovito.

Izvori otrovanja jesu različiti, a primjena lijekova može biti akcidentalna kao što je uzimanje više doze lijeka duže vrijeme zbog neštovanja upute o uzimanju lijeka u bolesnika starije dobi (npr. medigoksin u dozi održavanja 3x1 tbl. od 0,1 mg/dan), no ipak najčešće se ovo zbiva u pokušaju suicida (v. prikaz bolesnika). Od svih nesreća u svijetu, njih oko 4% vezano je uz otrovanja. Gotovo neograničena potrošnja različitih sedativa, hipnotika i analgetika glavni su razlozi sve češćih akutnih i kroničnih otrovanja lijekovima.

Otrovnost kemijske tvari može se promijeniti u slučaju da je organizam pod utjecajem druge kemijske ili fizičke tvari; primjerice uzimanje pića s etanolom pospešuje otrovnost tetraetil tiuramidisulfida (antabus) ili pak primjer gdje etanol smanjuje otrovnost metanola ili dietilen glikola, poradi kompeticije nekih enzima (alkoholna dehidrogenaza jetre).

Količina otrova potrebna da se dogode simptomi otrovanja ovisi o dobi, spolu, tjelesnoj masi. Osobito su osjetljivi bolesnici starije dobi i zbog smanjene sposobnosti detoksikacije. U svezi sa spolom, žene su osjetljivije na etanol, na olovo (olovna encefalopatija), ali i na ugljik-monoksid. Opće zdravstveno stanje može utjecati na djelovanje

otrova: bolesnici koji boluju od tireotoksikoze osjetljiviji su na katekolamine. Pretili bolesnici ili pak oni koji boluju od kronične bolesti jetre ne smiju biti izloženi otapalima (npr. tetraklorugljik, trikloretilen).

Glede fiziološke klasifikacije otrova treba spomenuti otrove koji oštećuju hemoglobin: sulfonamidi mogu stvarati sulfhemoglobin. Krv i krvotvorne organe mogu oštetiti zlato, neki citostatici, antikoagulansi i dr.. Otrovi koji mogu djelovati na krvne žile jesu nitrati. Otrovi koji oštećuju središnji ili periferni živčani sustav (neurotoksičnost) jesu kinin, atropin, narkotici, alkaloidi opija, arsen, olovo i dr.. Od otrova koji oštećuju jetru treba svakako spomenuti etanol. Nefrotoksični otrovi mogu biti etanol, vitamin D, fenacetin, sulfonamidi i dr..

U kliničkoj toksikologiji posebnu pozornost treba usmjeriti prema frekvenciji i izloženosti. Nije svejedno je li organizam izložen nekoj kemijskoj tvari tijekom kratkog vremena ili pak istoj količini kontinuirano. Otrovanje može biti akutno, subakutno, subkronično i kronično. Akutno otrovanje odnosi se na jednokratnu izloženost otrovu. Subakutno izlaganje odnosi se na period kraći od mjesec dana. Subkronično otrovanje podrazumijeva vremenski period izlaganja otrovu do 3 mjeseca, a kronično se odnosi na izlaganje otrovu duže od 3 mjeseca.

Otrovi jesu tvari koje na neki od načina inhibiraju fiziološke enzimske procese odgovorne za normalan rad stanice. Samo je mali broj otrovanja za koje se zna na kojemu su mjestu u lancu enzimskih zbivanja. Neke kemijske tvari dovode do nespecifičnog inhibicijskog učinka na enzimske sustave u stanici na način da se nakupljaju u stanici, što rezultira s njihovim nakupljanjem u vitalnim dijelovima stanice – gdje deprimiraju staničnu respiraciju i oksidativnu fosforilaciju. No ipak većina otrova postiže otrovni učinak svojom kemijskom reaktivnošću. Na djelovanje otrova najosjetljiviji su enzimi koji upravljaju oksidacijom i oksidacijskom fosforilacijom u stanici. Tako primjerice narkotici mogu inhibirati sustav dehidrogenaze. Barbiturati mogu inhibirati oksidacijsku fosforilaciju *in vitro*. Mnogi otrovi reagiraju s tiolskim ili sulfhidrilnim skupinama bjelanjčevina pa inhibiraju enzime na način da im blokiraju aktivne skupine, a ovakav su primjer jodacetat, spojevi žive, arsena i dr.. Tiolske skupine koje napada arsen pripadaju lipoičkoj kiselini što je važan koenzim za oksidaciju pirogroždane kiseline te za oksidaciju alfa-keto-glutarne kiseline. Deficit vitamina B₁ ometa oksidaciju soli pirogroždane kiseline, zbog čega dolazi do sličnih kliničkih ispoljavanja zbog deficita vitamina B₁ i otrovanja arsenom, kao i zlatom.

Čimbenici koji utječu na djelovanje otrova jesu doza, apsorpcija, raspodjela, detoksikacija i izlučivanje otrova. Često je značajna unesena količina otrovne tvari, a hoće li ova tvar imati korisno, nedužno ili štetno djelovanje, ovisi o apsorbiranoj količini. Paracelsus je govorio: *Sola dosis facit venenum*, što je dakako samo djelomično ispravno. No stoga se otrov katkada definira kao tvar koja u relativno maloj količini oštećuje živo tkivo. Mnoge su tvari, posebice u organizmu bolesnika starije dobi, u terapijskoj dozi ljekovite, a u visokoj dozi otrovi (toksična i letalna doza).

Metabolizam otrova

Za većinu otrova apsorpcija otrova u krv uvjet je otrovnog učinka. Samo mali broj otrova može dovesti do smrtnog ishoda bez da se apsorbirao, što se može dogoditi primjerice nastankom šoka koji nastaje zbog opsežnog oštećenja tkiva. Putovi otrova mogu biti ingestijski, inhalacijski i perkutani. Kemijska i fizikalno-kemijska svojstva otrova unesenoga putem probavnog sustava mogu se mijenjati. Aciditet želučanog soka utječe na topljivost pa dakle i na apsorpciju nekih kemijskih spojeva. Raspodjela otrova u tijelu zbiva se na uobičajen način: tvar koja se apsorbira iz probavnog sustava dospijeva u jetru putem portalnoga krvotoka. Zbog toga se u jetri mnogi otrovi privremeno ili trajno nakupljaju. U jetri mnoge tvari podliježu metabolizmu, čak i neovisno o tome kako su u tijelo unesene, a ovakav je primjer ugljik-tetraklorid (CCl₄).

Neki se otrovi selektivno odlažu u pojedine organe: jod se uglavnom odlaže u štitnu žlijezdu, olovo, fluor i stroncij u kosti, a živa u bubrege.

Detoksikacija podrazumijeva promjene kemijskih tvari u organizmu, dok ih se manji dio izluči iz tijela u nepromijenjenom obliku. No svrsishodne detoksikacije u tijelu ima malo; čak što više: može se dogoditi da se u tijelu kemijski spoj tako podvrgne procesima biotransformacije da postaje još otrovniji od prvobitnog spoja. Naime, ponekad se organizam nastoji što brže riješiti strane tvari, čak i "pod cijenu" da ova tvar postane otrovnijom nego prvobitna. Veliki broj organizmu stranih kemijskih tvari podliježe procesima **oksidacije**. Tako se, primjerice, metanol (CH₃OH) pretvara u formaldehid (HCOH) pa u mravlju kiselinu (HCOOH). Oksidacijom nekih kemijskih spojeva stvara se ugljik-dioksid, koji se konačno izlučuje u ekspiriranome zraku.

Redukcija je rjeđi detoksikacijski proces od oksidacije; poznate su neke redukcije, primjerice pretvorba aldehida i ketona u alkoholne, disulfida u sulfhidriline derivate i dr.. Često i redukcija, kao i oksidacija, može biti put ka konjugaciji. Većina organskih spojeva stranih tijelu, dakle, podliježu nekom od tipova biokemijske reakcije u organizmu čovjeka.

Izlučivanje otrova zbiva se kroz organe primarne apsorpcije, a to su želudac, crijevo i pluća ili pak kroz organe za izlučivanje, a to su bubrezi, hepatobilijarni put, žlijezde znojnice, žlijezde slinovnice i mliječna žlijezda. Relativno ili posve netopljivi spojevi (npr. barijev sulfat) najvećim se dijelom ili u cijelosti izlučuju stolicom. Ovim se putem izlučuju i teški metali koji dospijevaju u crijevo putem hepatobilijarnoga sustava. Hlapljivi se otrovi izlučuju uglavnom izdahnutim zrakom (npr. cijanidi, dijelom i fosfor). Neki se metali poput, primjerice, žive mogu izlučivati putem svih ekskrecijskih organa. No bubrezi su ipak najvažniji organi za izlučivanje otrova. Stoga je za toksikološke analize pregled urina od izuzetno velikoga značaja. Otrovi se mogu izlučivati i kožom, kao primjerice talij ili arsen. Brzina izlučivanja otrova može biti različita pa ih stoga dijelimo na one brzoga i one sporog izlučivanja. Ako brzina apsorpcije nadmaši brzinu izlučivanja ili se pak apsorbirana tvar samo djelomično izlučuje ili razgrađuje, otrov će se u tijelu nakupljati i raspodijelit će se po različitim tkivima, što ovisi

o karakteristikama otrova. Ovo se naziva kumulativnim učinkom, a napose se odnosi na teške metale poput mangana, olova i žive.

Postavljanje dijagnoze

Osnovni postupak jest ustanoviti o kojemu je otrovu riječ, drugim riječima – postaviti točnu dijagnozu. Treba uzeti dobre anamnestičke ili heteroanamnestičke podatke (potonje ako je bolesnik u komatoznom stanju) te detaljan klinički status. Treba pronaći ostatke lijeka ili otrova na mjestu gdje je otrovani zatečen: prazne kutije ili bočice, etikete i slično. Valja pomno ispitati okolnosti pri kojima je došlo do otrovanja jer, kliničaru su dragocjene neposredne obavijesti. Kemijsku identifikaciju tvari (ili njezinih metabolita) kojom je bolesnik otrovan provode kemičari-forenzičari. Postoji k tome i biološka identifikacija otrova, ali samo za neke otrove. Tako će primjerice kap urina bolesnika otrovanoga s atropinom ukapana u oko mačke, dovesti do proširenja zjenice. Često je potrebno ne samo saznati sastav tvari koju je bolesnik popio, već i stupanj njezine otrovnosti.

Ukoliko se dijagnoza otrovanja može postaviti isključivo na temelju podataka koje liječnik dobiva pomoću fizikalnih metoda pretrage i kliničkih laboratorijskih nalaza, liječnik će sam obaviti simptomatsku identifikaciju lijeka-otrova prema patognomoničnim simptomima i prema posebnim znakovima otrovanja. Za postavljanje brze dijagnoze najvažniji su vanjski znakovi otrovanja.

Izvori otrovanja mogu biti različiti, no otrovanje lijekovima se, kako je rečeno, često opaža u suicidalnim namjerama.

Klinički znaci za brzu dijagnostiku otrovanja, na prvomu mjestu uključuju inspekciju. Osjetila vida i njuha stara su prokušana dijagnostička pomagala kroz stoljeća te glavni oslonac i suvremenom liječniku, jer tehnička su pomagala često prespora.

Po mirisu izdahnutoga zraka može se katkada prepoznati o kojemu otrovu je riječ: miris po gorkim bademima upućuje na otrovanje cijanidima, miris po češnjaku upućuje na arsenovodik (arsin); po acetonu miriše otrovani acetonom, metanolom, salicilatima, fetidni miris širi se pri otrovanju kloralhidratom. Pri otrovanju terpentinom urin ima miris ljubice.

Koža i adneksa mogu biti promijenjeni zbog otrovanja. Izrazito bljedilo kože prisutno je pri otrovanju kokainom, adrenalinom, nikotinom, kolhicinom, eterom, ergot-alkaloidima. Methemoglobinemijsku sivu cijanozu (rjeđe sulfhemoglobinemijsku) izazivaju anorganski nitrati, ali i organski nitrati: nitroglicerol, etilnitrit i dr.. Kod otrovanja sulfonamidima opaža se slična cijanoza.

Crvenilo lica opaža se tijekom otrovanja etanolom, nekim alkaloidima opija, atropinom i njegovim srodnicima. Ružičasto crvenilo može se opaziti pri otrovanju cijanidima ("oksemička asfiksija"). Tamnosmeđa boja kože nastaje tijekom perakutnih teških hemolitičkih anemija uz istovremeno stvaranje methemoglobina ili sulfhemoglobina (otrovanje arsenovodikom). Slična boja kože s metalnim

sjajem upućuje na otrovanje srebrnim spojem (prije mnogo desetljeća primjenjivao se AgNO_3 u liječenju peptičkoga vrieda želuca). Žuta boja kože bez hiperbilirubinemije može se opaziti pri otrovanju pikrinskom kiselinom (npr. pokušaj oslobađanja vojne obveze regruta prije Prvoga svjetskog rata: pijenjem pikrinske kiseline koža je postala žuta, dok su sklere ostale bijele). Žuta boja vidljivih sluznica i kože (ikterus) može nastati izlaganjem hepatotoksičkim otrovima, primjerice otrovanje gljivom *Amanita phalloides*, ali i lijekovima koji mogu dovesti do kolostaze: klorpromazin, metil-testosteron, pirazinamid, nikotinska kiselina, klorotiazid, PAS i dr.. Neki lijekovi mogu dovesti do purpura kože, npr. kinidin.

Lokalne lezije kože mogu nastati kontaktom s kiselinama i lužinama.

Difuzne promjene boje **nokata** mogu biti također dijagnostički oslonac. Tako se, primjerice, smeđe obojeni nokti vide pri kontaktu s formaldehidom, fenolom i dr.; crni nokti mogu nastati pri kontaktu sa srebrnim nitratom. Bijele poprečne pruge na svakom noktu ruku i nogu mogu se vidjeti pri otrovanju arsenom ili talijem (*leuconychia striata arsenicosa* ili *thallotoxica*, odnosno "Meesove linije"). Distrofija nokata vidi se pri dugotrajnom uzimanju fenoltaleinskih pripravaka ili opijata.

Promjene **kose** upućuju na djelovanje kemijskih agresora. Ispadanje kose više je karakteristično za talij, manje za arsen - no vidi se pri djelovanju antineoplastičnih lijekova, kolhicina, ali i visokih doza vitamina A.

Glede **očiju**, ptoza kapaka može upućivati na otrovanje metanolom, talijevim solima. Nistagmus može nastati pri otrovanju etanolom, metanolom, hipnoticima, tiouracilom (ali i ugljik-monoksidom i dr.). **Midrijaza** je karakteristična za otrovanje atropinom, skopolaminom, LSD-om, marihuanom (i za botulizam), no i metanolom, kininom, kolhicinom, ganglioplegicima, kokainom (ali i gljivom *Amanita muscaria*).

Mioza je karakteristična za otrovanje opijatima, heroinom, pantokainom, neostigminom, fizostigminom, pilokarpinom, rezerpinom. Konjunktivitis nastaje pri otrovanju metanolom, ali i svim nadražljivcima gornjih dišnih putova.

Postupni prestanak disanja karakteristika je svih otrovanja. Usporeno disanje – *bradypnoea*, znak je depresije centra za disanje, a frekvencija može biti manje od jednog udaha u minuti. Ovo se vidi pri otrovanju s morfinom, kodeinom, heroinom, ali i nekim halucinogenima poput LSD-a, meskalina, marihuane i sl.. Ubrzano disanje – *tachypnoea* vidi se pri otrovanju atropinom, kofeinom i kodeinom. Duboko acidotično disanje (Kussmaulovo) vidi se pri otrovanju salicilatima, metanolom, ali i (di)etilen-glikolom i dr.. Cheyne-Stokesovo disanje može se vidjeti u terminalnoj fazi pri otrovanju opijatima, kokainom i dr..

U usnoj šupljini mogu se vidjeti promjene: otok gingive može nastati tijekom otrovanja fenitoinom; pjenasta caklina zubi vidi se kod otrovanja fluorom.

Od ostalih znakova, povraćanje se zbiva pri otrovanju mnoštvom tvari uključujući glikozide digitalisa, kantaridima, metanolom (ali i s CO). Komatozno stanje može nastati

tijekom otrovanja barbituratima, hidantoinatima, klorpromazinom, meprobamatom, salicilatima. Konvulzije se mogu vidjeti pri otrovanju atropinom, barijevim kloridom, inzulinom, izoniazidom, kardiazolom, kofeinom, klorpromazinom u visokim dozama, lobelinom, megimidom, pentazolom, skopolaminom te strihninom. Delirij i halucinacije mogu nastati pri otrovanju atropinom, etanolom i dr..

Psihotičke reakcije mogu nastati pri otrovanju halucinogenima: dietilaminom lizergičke kiseline (LSD), feniletilaminom, meskalinom, fenciklidinom i dr..

U diferencijalnoj dijagnozi otrovanja treba uzeti u obzir veliki broj drugih entiteta koji dovode do navedenih simptoma, od komatoznog stanja do insuficijencije jetre i/ili bubrega, oštećenja koštane srži, psihotičkih reakcija i dr.. Dijagnoza se postavlja na osnovi anamnestičkih, heteroanamnestičkih podataka, traženja ostataka uzročne tvari, patognomoničke slike, brzim testovima, određivanju koncentracije otrova u tjelesnim tekućinama.

Liječenje otrovanja

Od ukupno otrovanih bolesnika, oko 40% istih treba hospitalizirati, a od njih oko 10% treba pomoć žurne medicine. Primarno treba održavati vitalne funkcije. Otrovanja se liječe sprječavanjem daljnje reapsorpcije lijeka-otrova i to pražnjenjem želuca, smanjenjem gastrointestinalne resorpcije i drugim načinima, odstranjivanjem otrova iz tijela – i to detoksikacijom, inhibicijom enterohepatalne cirkulacije, pospješivanjem diureze, izvantjelesnim metodama odstranjivanja otrova, kao i suportivnom terapijom.

Sprječavanje daljnje resorpcije otrova obavlja se pražnjenjem želuca: indukcijom povraćanja (mehanički, otopinom soli – oprez u starijoj dobi, gorušicom, apomorfinom, sirupom ipekakuane), čemu u bolesnika starije dobi treba individualno pristupiti i ocijeniti korist i potencijalnu štetu! Ispiranje želuca često ima prednosti pred naprijed navedenim mjerama u starijoj dobi. Postoje brojne kontraindikacije za stimuliranje povraćanja, koje su znatno češće u starijoj dobi, a to jesu: komatozno stanje, teška depresija središnjega živčanog sustava, konvulzije, suprimiran refleks povraćanja, pogoršavanje kliničke slike u kratkom vremenu, ingestija koroziva, uneseno strano tijelo uz otrov (npr. komadići stakla bočice), ciroza jetre s varikozitetima uz trombocitopeniju, popijen plućni iritans, uporno povraćanje po otrovanju.

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije obavlja se neutralizacijom te precipitacijom i to vodom, mlijekom, aluminijskim hidroksidom; primjenjuje se adsorbens aktivni ugljen uz laksativ – primjerice natrijev sulfat. Ako se otrovanje dogodilo drugim putovima, a ne gastrointestinalnim, treba primijeniti vodu, odnosno isprati vodom naprimjer kožu ili vidljive sluznice; ako je otrov primijenjen intramuskularnim putem, treba lokalno aplicirati hladnoću; u slučaju ujeda zmije treba ud podvezati, uz inciziju i sukciju. Ukoliko je otrov dospio inhalacijom, treba unesrećenoga donijeti na svjež zrak, primijeniti kisik maskom ili drugačije, ovisno o kliničkom stanju i vrsti otrova.

Odstranjivanje resorbiranog otrova iz tijela obavlja se pospješivanjem izlučivanja probavnim sustavom, inhibicijom enterohepatalne cirkulacije primjenom aktivnog ugljena; pospješivanjem izlučivanja urinom i to forsiranom diurezom (uz uvjet normohidracije ocijenjenom klinički, krvnim tlakom i središnjim venskim tlakom – CVT), kao i mijenjanjem pH urina (alkalinizirati urin pri otrovanju barbituratima ili salicilatima, primjenom oralno ili u iv. infuziji otopine NaHCO₃), diuretikom Henleove petlje (furosemid, bumetanid, torasemid), što se rabi u otrovanju barbituratima, salicilatima, meprobamatom te glutetimidom. Postupak hemodijalize uključuje peritonejsku dijalizu (pri otrovanju salicilatima, etanolom, teofilinom, litijevim solima) ili pak izvantjelesnu hemodijalizu. Potonja se rabi pri otrovanju barbituratima, bromidom, dimerkaprolom, fenitoinom, etanolom, metanolom, izopropanolom, litijevim solima, (di)etilen glikolom, izoniazidom, salicilatima, bromidima te sulfonamidima. Kod nekih otrovanja rabe se metode hemoperfuzije, s drvenim ugljenom ("charcoal" ili HPC) ili s jantarnom smolom (resin XAD-4 ili HPr). Ovo se rabi pri otrovanju glutetimidom, metotreksatom, parakvatom, teofilinom i dr..

Mogu biti brojne komplikacije navedenih postupaka, od hipotermije do trombocitopenije pa uvijek individualno treba donijeti odluku za ovo liječenje. Prema kliničkoj slici i koncentraciji otrova uz ostalo, najčešće se jasno može prema postojećim tablicama ocijeniti koja je od ovih metoda izbor u liječenju pojedinih otrovanja, ako uporabu jedne od ovih metoda kliničko stanje bolesnika dopušta (v. udžbenik Klinička toksikologija) (9). Metoda plazma-separacije (izmjena plazme ili plazmafereza) rijetko je indicirana u liječenju akutnih otrovanja, u odnosu prema ostalim metodama. Hemofiltracija jest postupak koji nema čvrsto mjesto u liječenju otrovanja (ultrafiltracijski postupak). Hiperbarični kisik ima posebno mjesto u liječenju otrovanja ugljik-monoksidom. Posebno mjesto ima primjena specifičnog antidota. Primjerice, kod otrovanja anilinom, antidot je vitamin C; kod otrovanja atropinom, antidot je fizostigmin; kod otrovanja bakrom, antidot je penicilamin. Pri otrovanju benzodiazepinima, antidot je flumazenil, pri otrovanju blokatorima beta-adrenergičkih receptora antidot je izoprenalin ili glukagon; pri otrovanju oralnim antikoagulantima antidot je vitamin K₁, pri otrovanju digoksinom ili digitoksinom antidot su Fab-fragmenti specifičnih protutijela, dok je pri otrovanju (di)etilen glikolom ili metanolom, antidot etanol itd..

Svi navedeni postupci koji se primjenjuju u liječenju otrovanih bolesnika tzv. mlađe ili srednje dobi, vrijede i za liječenje bolesnika starije dobi – od ispiranja želuca do primjene navedenih visokodiferenciranih postupaka kao što je izvantjelesna hemodijaliza, hemoperfuzija ili plazma-separacija. No bolesnikovo stanje treba *cum grano salis* ocijeniti – korist pred mogućom štetom, apsolutnu ili relativnu indikaciju i kontraindikacije za primjenu pojedine od ovih metoda.

U bolesnika starije dobi koji su otrovani lijekovima, razlozi više smrtnosti nego u drugim dobnim skupinama brojni su, a na prvome je mjestu neprepoznavanje otrovanja u bolesnika starije dobi. Osim toga, kako je naprijed navedeno, klinička slika ne mora nužno upućivati na otrovanje – ona

čak štoviše, može biti posve netipična. U starijoj dobi otrovanje lijekovima može imati produljen tijek, kao primjerice tijekom primjene nekih benzodiazepina ili pripravkom teofilina u sporootpuštajućem obliku i dr., o čemu treba voditi računa i uvijek pojedinačno ocjenjivati potrebu za navedenim visoko diferenciranim metodama liječenja.

U nastavku je prikazan tijek bolesti bolesnika starije dobi, koji je pokušao samoubojstvo uzimanjem mnoštva lijekova istovremeno.

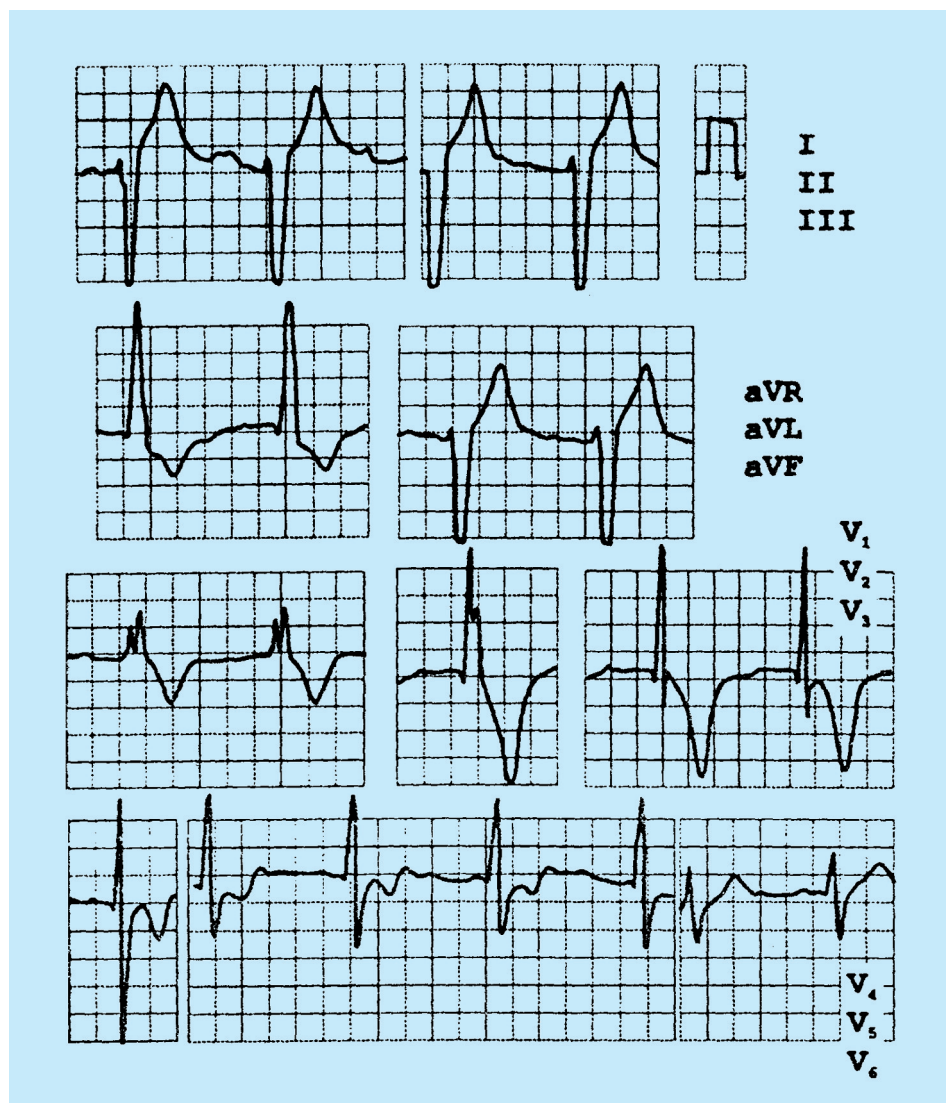
Prikaz bolesnika

Istovremeno otrovanje medigoksinom, verapamilom, inzulinom, medazepamom, diazepamom, butamiratom, triamterenom i hidroklorotiazidom

Bolesnik F.B., dobi 68 godina, primjen je u Intenzivnu skrb Klinike za unutrašnje bolesti Rebro, KBC Zagreb, nakon pokušaja samoubojstva. Tijekom konfliktnog stanja

u obitelji uzeo je 40 tableta medigoksina od 0,1 mg, 20 dražeja verapamila od 40 mg, 25 kapsula medazepama od 10 mg, 15 tableta diazepama od 5 mg, 15 tableta butamirata od 5 mg, 30 kapsula diuretske kombinacije triamterena (1500 mg) i hidroklorotiazida (750 mg) i k tome ubrizgao si je po 200 i.j. Lente inzulina pod kožu svake natkoljenice te još neke lijekove koje je našao kod kuće, a nije im znao ime. Nije bolovao od bolesti koje se liječe ovim lijekovima; navedene lijekove davao je svakodnevno članu obitelji. Sve navedene lijekove uzeo je s većom količinom žestokog alkoholnog pića (vinjak).

Liječenje je započeto u postaji žurne medicinske pomoći Zagreb, gdje je zaprimljen u hipoglikemijskoj komi s vrijednostima GUK-a od 0,5 mmol/L. Primjenom glukoze iv. putom GUK se povisio na 8,5 mmol/L. U navedenoj je ustanovi boravio 13 sati, a potom je premješten u Kliniku zbog razvoja oligurije: u ovom je vremenu izmokrio svega 50 ml tamnog urina.



Slika 1. EKG 68-godišnjeg bolesnika, 17 sati nakon uzimanja mnoštva lijekova istovremeno: patološka lijeva glavna električna osovina, atrijska tahikardija frekvencije 180/min., potpuni atrioventrikularni blok, ubrzani idioventrikularni ritam frekvencije 54/min. Korigirani QT interval produžen=0,57 s.

Iz anamnestičkih se podataka doznalo da je u dva navrata prethodno, prije 21 i prije 16 godina, pokušao samoubojstvo lijekovima, a tada je liječen u psihijatrijskim ustanovama.

Iz statusa pri prijemu u Kliniku: orijentiran, eupnoičan. Turgor slab. Pluća: bronhalni zvižduci. Srce: akcija ritmična, ubrzana, jasni tonovi. RR 170/90 mmHg, c/p 100/min. Trbuh: jetra povećana 6 cm, tvrdoga ruba.

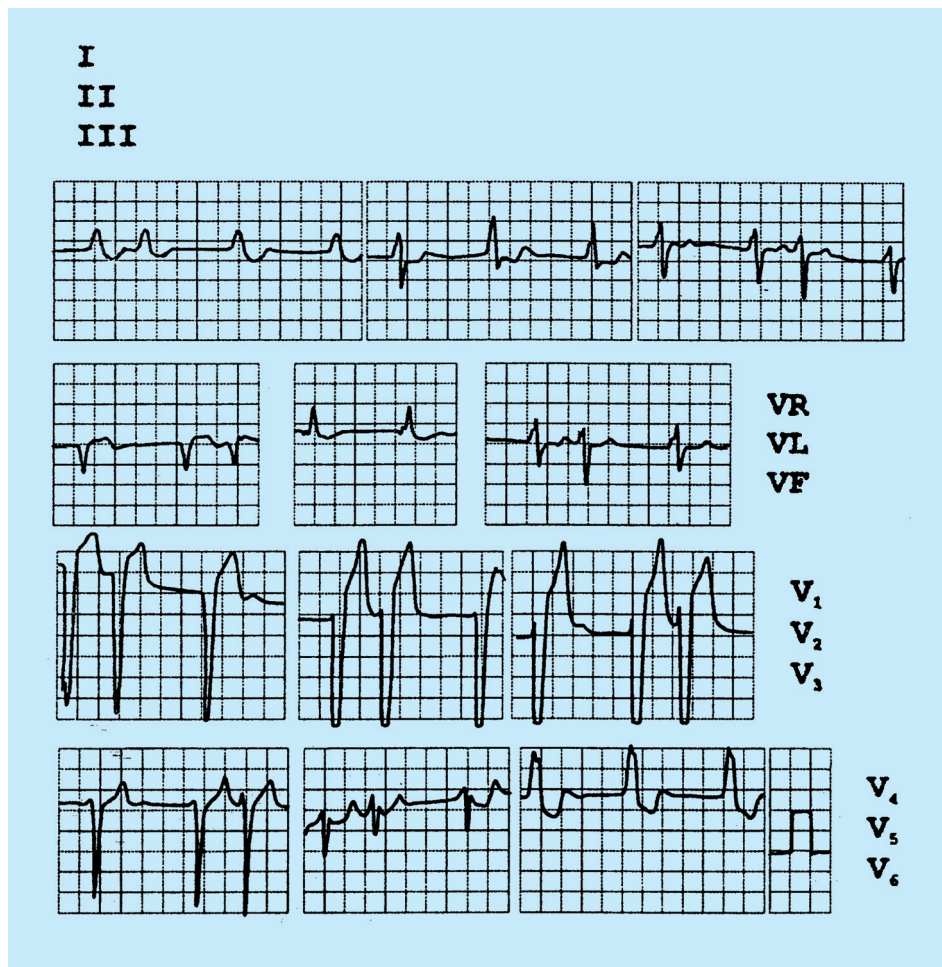
EKG 17 sati nakon uzimanja tableta: atrijska tahikardija frekvencije 180/min., što je prikazano na slici 1.

Iz laboratorijskih se nalaza razabralo da je postojala leukocitoza $13,3 \times 10^9/L$, od čega je nesegmentiranih leukocita 15%. U urinu je postojala masa eritrocita. Kreatinin u serumu bio je povišene koncentracije od $576 \mu\text{mol/L}$; kalij također povišene koncentracije od $6,4 \text{ mmol/L}$, natrij 127 mmol/L , proteini seruma snižene koncentracije od 48 g/L , GUK povišen od $11,0 \text{ mmol/L}$. Acidobazni status i plinske analize kapilarne krvi: dekompenzirana metabolička acidoza. Koncentracija medigoksina pri prijemu bila je visoka: $11,7 \text{ nmol/L}$.

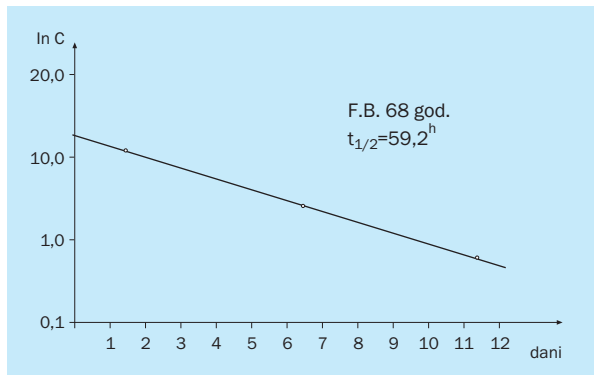
Tijek bolesti: prvi dan diureza je iznosila 200 ml/24 sata, potom 450-800-3100-3600 ml. Četvrtoga dana bolesti ispoljila se bakterijska infekcija mokraćnih putova, zbog čega je liječen cefaleksinom u modificiranoj dozi, s obzirom na zatajenje bubrežne funkcije.

Koncentracija GUK-a kretala se $11,0-8,6 \text{ mmol/L}$, kreatinin u serumu $845-302-173 \mu\text{mol/L}$, kreatinin u urinu $11,8 \text{ mmol/24 sata}$ i uz serumski od $302 \mu\text{mol/L}$, klirens kreatinina iznosio je $28,8 \text{ ml/min}$. Natrij u urinu bio je koncentracije $444,6 \text{ mmol/24 sata}$, a indeks bubrežnoga zatajenja $11,4$ (izračunato prema izrazu: natrij u 24-satnom urinu podijeljen s kvocijentom kreatinina u urinu i serumu). U elektrokardiogramu u vremenu od 24 sata nakon uzimanja navedenih lijekova postojala je fibrilacija atrijska, što je prikazano na slici 2.

Nakon ovoga imao je lijevu glavnu električnu osovinu i potpuni tipični blok lijeve grane, što je ostalo kao trajan nalaz. Koncentracija digoksina 5 dana nakon prijama iznosila je $2,6 \text{ nmol/L}$, a 10 dana nakon prijama $0,7 \text{ nmol/L}$. Vrijeme



Slika 2. EKG 68-godišnjeg bolesnika 24 sata nakon uzimanja mnoštva lijekova istovremeno: lijeva glavna električna osovina, fibrilacija atrijska s aritmijom ventrikula prosječne frekvencije 80/min, potpuni tipični blok lijeve Tawarvine grane Hisova snopa, povremeno s jednakim razmacima između R-zubaca uz fibrilaciju atrijska tipa potpunog atrioventrikularnoga bloka s ubrzanim idioventrikularnim ritmom. Korigirani QT interval nešto produžen = $0,45 \text{ s}$.



Slika 3. Logaritam serumске koncentracije digoksina u 68-godišnjeg bolesnika u periodu od 12 dana

poluizlučivanja (me)digoksina iznosilo je 59,2 sata. Krivulja eliminacije (me)digoksina prikazana je na slici 3.

Bolesnik je liječen hidratacijom (zbog niskoga središnjega venskog tlaka-CVT), furosemidom po normalizaciji CVT-a, a u početku zbog sporoga ventrikularnog ritma liječen je i atropinom. Šestoga dana po prijemu imao je česte monomorfne ventrikularne ekstrasistole, potom ventrikularnu paroksizmalnu tahikardiju, što je liječeno 2%-tnom otopinom lidokaina u iv. infuziji.

Desetoga dana bolesti u kulturi urina izoliran je *Pseudomonas aeruginosa*, zbog čega je dotadašnja antibakterijska terapija promijenjena u gentamicin u modificiranoj dozi s obzirom na akutno zatajenje bubrega i uz alkalinizaciju urina – zbog znatno više učinkovitosti aminoglikozidnih antibiotika u alkalnom urinu.

Opušten je u kućnu njegu 18. dana po prijemu u poboljšanom stanju, uz savjet psihijatra o primjeni maprotilina i promazina zbog depresivnog stanja po tipu endogene psihoze.

U prikazanoga bolesnika bila je riječ o istovremenom uzimanju mnoštva lijekova. Stanje hipoglikemijske kome kompliciralo se aritmijom srca i akutnim zatajenjem bubrega, koje je vjerojatno započelo kao funkcijska oligurija i u slijedu se razvilo u akutno zatajenje bubrega u užem smislu. Gubitak svijesti u početku zbio se kako zbog djelovanja inzulina – hipoglikemijske kome, tako vjerojatno i zbog djelovanja benzodiazepina, a možda i zbog arterijske hipotenzije nakon uzimanja alkoholnog pića, djelovanja furosevida i verapamila; u slijedu je nastala i dehidracija.

Bolesnik je bolovao od aritmije srca kao posljedice otrovanja s medigoksinom, a njegova je koncentracija u serumu bila visoka vjerojatno i zbog istovremenog uzimanja verapamila, koji povisuje serumsku koncentraciju digoksina. Uz medigoksin, verapamil je vjerojatno bio razlogom nastanka potpunog atrioventrikularnog bloka u početku bolesti. No s druge strane, verapamil je kao blokator kalcijevih kanala možda u početku bolesti priječio nastanak opasne aritmije srca zbog medigoksina.

Hiperkalemija je vjerojatno nastala ne samo zbog akutnoga zatajenja bubrega, već i zbog visoke primijenjene doze digitalisa – što može dovesti do ovog stanja inhibicijom Na-K-ATP-aze na staničnim membranama, što remeti transport kationa. Akutno je pak zatajenje bubrega remetilo izlučivanje digoksina bubrežima.

Literatura

- DURAKOVIĆ Z. Kardiotonici i drugi lijekovi za suzbijanje insuficijencije miokarda, U: Vrhovac B, ur. Kliničko ispitivanje lijekova. Zagreb: Školska knjiga 1984:261-90.
- DURAKOVIĆ Z. Osobitosti primjene lijekova u starosti, U: Vrhovac B ur. Novosti u farmakoterapiji. Zagreb: Medicinski fakultet u Zagrebu 1986:74-9.
- DURAKOVIĆ Z. Primjena lijekova u starijoj dobi, U: Hadžić N, ur. Priručnik interne medicine. Zagreb: Školska knjiga i Jumena 1989:114-9.
- DURAKOVIĆ Z. ur. Medicina starije dobi. Zagreb; Naprijed 1990.
- DURAKOVIĆ Z. Smjernice u liječenju osoba visoke životne dobi lijekovima, U: Mimica M, Duraković Z, ur. Interna medicina u praksi, 5. izd. Zagreb: Školska knjiga 1990: 1037-44.
- SCHRIER RW. Geriatric medicine. Philadelphia: WB Saunders 1990.
- DURAKOVIĆ Z. ur. Primjena lijekova u starijoj dobi. Zagreb; Naprijed 1991.
- DURAKOVIĆ Z. Posebnosti hipersaturacije i otrovanja lijekovima u starijoj dobi. Medix 2000;32:43-8.
- DURAKOVIĆ Z. ur. Klinička toksikologija. Zagreb: Grafos 2000.
- DURAKOVIĆ Z. Lijekovi i starije osobe, U: Vrhovac B, Reiner Ž, ur. Farmakoterapijski priručnik, 4.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2003:18-22.
- DURAKOVIĆ Z. Gerijatrija, U: Vrhovac B ur. Interna medicina, 3.izd. Zagreb: Ljevak 2003:80-3.
- DURAKOVIĆ Z, ČULIG J. Utjecaj lijekova na elektrokardiogram, U: Duraković Z, ur. Elektrokardiogram, 2.izd. Zagreb; Grafos 2003:268-74.