

UDK 616-099-083.98
615.214.099

ISSN 2466-2992 (Online) (2022) br. 2, p. 25-34

COBISS.SR-ID 110183945

INTOKSIKACIJA LEKOVIMA – MOGUĆNOSTI I IZAZOVI U RADU LEKARA HITNE POMOĆI

DRUG INTOXICATION – OPPORTUNITIES AND CHALLENGES IN THE WORK OF EMERGENCY PHYSICIANS

Maja Plamenac

Dom zdravlja Pančevo, Služba hitne medicinske pomoći

Sažetak: Benzodiazepini, kao jedna od najčešće (zlo)upotrebljivanih grupa lekova, imaju široku primenu u medicini i psihijatriji, a u kliničkoj praksi se koriste još od 60-tih godina XX veka. Farmakološki profil benzodiazepina uključuje sledeće efekte: sedacija, anksioliza, hipnotičko, miorelaksantno i anti-konvulzivno dejstvo na somatske i psihičke korelate anksioznosti.

Opšte je poznata činjenica da benzodiazepini spadaju u relativno bezbednu i dobro podnošljivu grupu lekova, kod kojih postoji povećan rizik od zloupotrebe. Benzodiazepini, sami ili u kombinaciji, čine 60% svih medikamentoznih trovanja, od čega su 72,9% od ukupnih benzodiazepinskih trovanja izazvani diazepamom, a 13,3% midazolamom. U razvijenim zemljama sveta benzodiazepini predstavljaju uzrok 30- 40% svih uzroka trovanja, dok je u zemljama u razvoju taj procenat mnogo veći. Ovi lekovi ni u visokim dozama ne deprimiraju respiratorni centar, ali u kombinaciji sa drugim depresorima, naročito alkoholom mogu izazvati respiratorni arrest.

U radu prikazujemo dva autentična slučaja namernog trovanja benzodiazepinima. Postoji velika potreba za podizanjem stručnih kompetencija lekara hitne pomoći na terenu, ali i lekara koji rade na odeljenjima urgentnog prijema, kako bi pravovremeno uspeali da prepoznaju i adekvatno zbrinu ovakve pacijente. Ni svetska a ni domaća statistika koja istražuje učestalost trovanja, a naročito trovanja benzodiazepinskim preparatima, nam ne idu na ruku, što samo naglašava potrebu da svoje znanje i iskustvo lekar mora držati na veoma visokom nivou.

Ključne reči: intoksikacija lekovima, benzodiazepini

UVOD

Benzodiazepini predstavljaju jednu od najviše propisivanih grupa lekova, a u kliničkoj praksi se koriste još od 60-tih godina XX veka. Upotrebljavaju se u terapiji anksioznosti, agitacije, insomnije, konvulzija, sindroma obustave, kao i za izazivanje proceduralne sedacije. Danas ih na svetskom tržištu ima oko pedeset [1] Pripadaju podgrupi anksiolitika i hipnotika. Delovanjem benzodiazepina u limbičkom sistemu ostvaruje se anksiolitički efekat, u kičmenoj moždini nastaje miorelaksacija, u moždanom stablu dolazi do antikonvulzivnog efekta.

Opšte je poznata činjenica da benzodiazepini spadaju u relativno bezbednu i dobro podnošljivu grupu lekova, kod kojih postoji povećan rizik od zloupotrebe. Prilikom dugotrajne primene benzodiazepina dolazi do postepenog razvoja zavisnosti i tolerancije. Tolerancija na antikonvulzivno, sedativno i hipnotičko delovanje benzodiazepina se relativno brzo javlja,

dok se na amnestičke i anksiolitičke efekte, najverovatnije i ne pojavljuje. Nemogućnost smanjenja doze usled hronične primene benzodiazepina pripisuje se razvoju fizičke zavisnosti, a ne razvoju tolerancije, što je značajno u kliničkoj praksi kako bi se izbegla pojava sindroma obustave [2]. Važni predstavnici ove grupe lekova su: alprazolam, bromazepam, klonazepam, diazepam, lorazepam, hlor-diazepoksid.

Benzodiazepini, sami ili u kombinaciji, čine 60% svih medikamentoznih trovanja, od čega su 72,9% od ukupnih benzodiazepinskih trovanja izazvani diazepamom, a 13,3% midazolomom. Oni ni u visokim dozama ne deprimiraju respiratorni centar, ali u kombinaciji sa drugim depresorima, naročito alkoholom mogu izazvati respiratorni arrest. Benzodiazepini ultrakratkog dejstva, kao midazolam, brzo razvijaju komu, dok midazolam i diazepam i u terapijskim dozama mogu izazvati respiratorni arrest ako se daju brzo intravenski [3].

DELOVANJE	LEK	TRAJANJE DELOVANJA(h)
ULTRAKRATKI	Midazolam	2-5h
	Triazolam	1,7-3h
	Temazepam	10h
KRATKODELUJUCI	Lorazepam	10-20h
	Oksazepam	3-20h
	Alprazolam	1-14h
DUGODELUJUCI	Diazepam	20-50h
	Klonazepam	10-50h

Tabela 1: Podela benzodiazepina prema dužini i trajanju delovanja

Prema statističkim podacima, od svih akutnih trovanja hemijskim materijama, najčešće je trovanje lekovima, između 60% i 80%. Po učestalosti i kliničkom značaju, pažnju treba obratiti na trovanje sledećim grupama lekova:

1. trovanja psihofarmacima (najbrojnija i koriste se u lečenju mentalnih poremećaja i oboljenja, posebno teških psihoza.
2. kardiovaskularnim lekovima,
3. trovanje nenarkotičkim analgeticima [5].

Prema mnogim, ranije sprovedenim, studijama, unos visokih doza benzodiazepina jedan je od najčešćih uzroka trovanja prilikom pokušaja suicida. U razvijenim zemljama sveta benzo-

diazepini predstavljaju uzrok 30 - 40% svih uzroka trovanja, dok je u zemljama u razvoju taj procenat mnogo veći (Pakistan, 80%). U najvećem broju slučajeva, klinička slika trovanja benzodiazepinima manifestuje se u vidu blage do umerene sedacije, koja nastaje kao rezultat depresije centralnog nervnog sistema (CNS). U praksi se veoma retko javlja duboka koma, praćena cirkulatornom ili respiratornom depresijom, dok sama aspiracija može biti uzrok smrti usled predoziranja benzodiazepinima. Takođe, zabeleženo je da egzogeni unos visokih doza benzodiazepina, veoma retko izazove smrt. U kliničkoj praksi postoji velika zabrinutost zbog potencijalnog razvoja neželjenih efekata, kao re-

zultat aditivnog delovanja benzodiazepina sa alkoholom ili nekim drugim depresorima CNS-a. Evidentan je podatak da su osobe starije životne dobi pod povećanim rizikom, jer se kod njih javlja smanjenje metabolizma i povećana osetljivost, dok farmakokinetičke studije ukazuju na postojanje značajne razlike u distribuciji i eliminaciji nekih do sada ispitivanih jedinjenja [3].

Mehanizam delovanja benzodiazepina: Benzodiazepini se vežu za receptore u mozgu, odnosno za subjedinicu GABA (gama aminobuterna kiselina)-A receptorskog kompleksa. GABA je neurotransmiter koji inhibiše ili snižava aktivnost neurona u mozgu. Benzodiazepini otvaraju hlorne kanale (kao što to radi GABA) i omogućuje ulazak hloridnih jona u neuron čime unutrašnje naelektrisanje postaje negativno, ćelija se ne ekscitira, što inhibiše aktivnost neurona. Krajnji klinički efekat benzodiazepina je povećana aktivnost GABA u različitim delovima centralnog nervnog sistema, i inhibicija drugih neurotransmiterskih sistema.

KLINIČKA SLIKA TROVANJA BENZODIAZEPINIMA:

Kliničkom slikom dominiraju znaci sedacije, od somnolencije, sopora pa do kome - dizartrija, ataksija, hipotonija, hiporefleksija, nistagmus, midrijaza, hipoventilacija.

Među kardiocirkulatornim poremećajima najčešći znak je tahikardija. U EKG-u se mogu zapaziti različite smetnje u provođenju, najčešće AV blok I stepena, smetnje u intraventrikularnom sprovođenju, blok leve grane.

Od metaboličkih smetnji najčešća je hipokaliemija. Zapaža se i hiperosmolarna koma bez ketoacidoze.

Benzodiazepini čak i u većim dozama nemaju sedativni efekat na respiratorni centar, dok u kombinaciji s drugim lekovima i/ili alkoholom mogu da izazovu depresiju centra za disanje u produženoj mozadini. Antiholinergički efekat benzodiazepina odlikuje se tahikardijom, midrijazom i suvoćom usta.

Efekti pojedinih lekova su veoma slični, što omogućava njihovo grupisanje u sindrome

(toksindrome), karakteristične za određene grupe agenasa.

Sedativno - hipnotički sindrom: poremećaj svesti od somnolencije do kome, konfuzija, eventualno delirijum i halucinacije, otežan govor, ataksija, diplopije, nistagmus. Moguća je depresija respiratornog centra i prestanak disanja. Najčešći uzročnici ovog sindroma su benzodiazepini, koji, za razliku od barbiturata, retko dovode do respiratorne insuficijencije.

Antiholinergički sindrom: zažarena koža lica, povišena temperatura, suva koža, tahikardija, midrijaza, psihotične reakcije, halucinacije, retencije urina, pareza creva, nevoljni pokreti (mioklonus, horeoatetozna), konvulzije, koma. Uzročnici: lekovi iz grupe antiholinergika, brojni psihoaktivni lekovi (antiparkinsonici, ciklični antidepresivi, neuroleptici), antihistaminici, antiemetici, spazmolitici.

Holinergički sindrom: hipersalivacija, lakrimacija, mioza, bradikardija ili tahikardija, bronhijalna hipersekrecija i spazam, povraćanje, proliv, mišićna slabost i fascikulacije, konfuznost, agitiranost, konvulzije, koma. Prouzrokuju ga pojedini neuroleptici (klozapin), lekovi koji se koriste u terapiji miastenije, glaukoma, Alchajmerove bolesti, Sjergrenovog sindroma i dr.

Simpatomimetski sindrom: midrijaza, tahikardija, hipertenzija, psihomotorni nemir, hiperrefleksija, hiperpireksija, tremor, logoroičnost, nesanica, halucinacije, konvulzije, ubrzana peristaltika creva, vlažna koža. Prouzrokuju ga lekovi kao što su adrenalin, salbutamol, teofilin, amfetamini, efedrin.

Opijatni sindrom: poremećaj svesti, ekstremno uske zenice, depresija disanja sa respiratornom insuficijencijom, ARDS. Terapija : mere za uspostavljanje adekvatne ventilacije, specifični antidot nalokson. Izbegavati predoziranje antidota i pojavu apstinencijalnog sindroma (agitacija, povraćanje, hipertenzija, tahikardija, tremor). [4].

DIJAGNOZA INTOKSIKACIJE

U većini slučajeva dijagnoza predoziranja/trovanja se postavlja na osnovu anamnestičkih i/ili heteroanamnestičkih podataka ili posrednih dokaza (ostaci ili ambalaža otrova

nađenih uz otrovanog i slično). Dobra anamneza je temelj potavljivanja dijagnoze. Pri sumnji na trovanje, potrebno je što ranije znati odgovore na sledeća pitanja

- Ko je bolesnik
- Šta je uzrok predoziranja/trovanja
- Kada je došlo do predoziranja/trovanja
- Kako je unesen otrov (gutanje, udisanje...)
- Gde je došlo do predoziranja/trovanja (preko kože)
- Razlog predoziranja/trovanja
- Kakva je klinička slika
- Koje mere lečenja su preduzete (sam pacijent, osobe koje se brinu o njemu ili neko od zdravstvenog osoblja)
- Prikupiti sve sumnjive supstance i ambalažu [13]

Kod svih akutno intoksiciranih pacijenata i pogotovu onih bez svesti potreban je kardio-pulmonalni monitoring vitalnih parametara i biohemijske analize. Obavezna je opservacija do 24h kod lakših slučajeva, dok je kod težih slučajeva neophodna hospitalizacija.

LEČENJE AKUTNE INTOKSIKACIJE I/ILI PREDOZIRANJA SUPSTANCOM

Prioriteti u lečenju predoziranih/intoksiciranih bolesnika, generalno, bez obzira na vrstu PAS su sledeći:

1. Uspostavljanje i/ili potpora vitalnih funkcija – omogućavanje adekvatne oksigenacije i cirkulacije i drugi vidovi reanimacije
2. Smanjiti apsorpciju leka ako je moguće
3. Ubrzati eliminaciju leka
4. Dati specifičan antidot, ako je dostupan

Podrška vitalnih funkcija-reanimacija/disajni put/oksigenacija/cirkulacija

Podrška vitalnih funkcija podrazumeva neodložnu primenu hitnih terapijskih mera, po utvrđenom redosledu prioriteta (vidi tabelu). Ukoliko je srčana radnja očuvana, ali je izražen poremećaj svesti i/ili hemodinamska nestabilnost, onda je dovoljno obezbediti disajni put i disanje. Nekada je neophodna i kiseonična potpora.

Reanimacija (ili resuscitacija) se sprovodi ukoliko je došlo do srčanog zastoja, po standardima kardiopulmonalne reanimacije (KPR), odnosno kardiopulmonalno-cerebralne reanimacije (KPCR). Ona može biti osnovna (Basic Life Support) i produžena (Advanced Life Support), kao i viša, koja se sprovodi u hospitalnim uslovima, kada je uspostavljena srčana radnja (i uglavnom se odnosi na protekciju moždane funkcije). Osnovna životna potpora ima za cilj usmeravanja krvotoka ka "vitalnom trouglu" (srce, pluća, mozak), odnosno uspostavljanje i održavanje dve osnovne životne funkcije: gasnu razmenu i cirkulaciju. Sprovodi se po tačno utvrđenom redosledu, na osnovu usvojenih i priznatih Standarda-smernica za KPR, koji se obnavljaju i dopunjuju svakih 5 godina.

Smanjenje apsorpcije supstance

Osnovni princip sprečavanja apsorpcije bilo koje toksične supstance, pa tako i psihoaktivnih supstanci, prema preporukama ERC (European Resuscitation Council), se donekle razlikuju od prethodnih preporuka, a sastoje se u lavaži želuca i primeni medicinskog uglja, klizme, laksativa i emetika.

Rutinsko ispiranje želuca se NE preporučuje, jer može dovesti do niza poremećaja i komplikacija (aspiraciona pneumonija, perforacija jednjaka ili želuca, poremećaj tečnosti i elektrolita i aritmije). Osim toga, svrsishodnost ovog postupka je u direktnoj korelaciji sa vremenom zadržavanja te toksične supstance u želucu.. Vreme apsorpcije iz želuca za svaku supstancu je različito (tj. dužina zadržavanja u želucu pre nego što se apsorbuje), pa se mora poznavati to vreme (za svaku supstancu) i dobiti tačan podatak kada je došlo do ingestije te supstance, a prilično je teško dobiti takve (precizne) podatke.

Medicinski ugalj se može primeniti SAMO kod intaktnog ili obezbeđenog disajnog puta, u prvih sat vremena nakon trovanja, i to jedino ako su u pitanju toksične supstance koje on može vezati za sebe. Medicinski ugalj NE vezuje sledeće supstance: litijum, gvožđe, soli, kiselina, organske rastvorenje, teške metale i toksične alkohole, kao što su etanol, etilen glikol

(antifriz) ili metanol (tečnost za vetrobranska stakla), pa njegova primena nema efekta u slučaju trovanja ovim supstancama.

Primena klizme (polietilen glikol) može se vršiti SAMO ukoliko su unete toksične supstance sa dužim dejstvom ili lekovi koji oblažu sluzokožu creva, kada je prošlo više od 2 sata a kada je primena aktivnog uglja nedovoljno efikasna. Klizma može pomoći eliminaciju litijuma, kalijuma, gvožđa ili paketića nelegalnih droga (unetih u digestivni trakt radi krijumčarenja). Kontraindikacije za primenu klizme su: opstrukcija creva, perforacija ileus i hemodinamska nestabilnost

Primena laksativa i emetika se pokazala neefikasnom.

Osnovni postupci koji se sprovode u cilju sprečavanja apsorpcije peroralno unetih psihoaktivnih supstanci kao i doze primenjenih sredstava su sledeći:

Plasiranje nazogastrične (ili duodenalne) i sonde radi lavaže želuca i/ili creva. Ispiranje želuca je postupak, kako je napred navedeno, koji ima efekta samo u prvih sat vremena posle trovanja. Kontraindikovano je kod trovanja korozivnim supstancama zbog mogućnosti povrede jednjaka. Za lavažu creva kod odraslih osoba koristi se rastvor polietilen-glikola (Polyethylen-glycol), preko nazogastrične sonde, u količini od 2L/h.

Medicinski ugalj se može se primeniti kao pojedinačna („singl“, engl.) doza ili se ova doza ponavlja, u zavisnosti od toga koja je supstanca u pitanju i koliko je vremena prošlo od intoksikacije. Inicijalna singl-doza se primenjuje unutar prvog sata od trovanja i iznosi 50-100 g za odrasle i 25-50 g za decu. Ponovljene doze (50g/4h) pogodne su kod trovanja: fenobarbitonom, karbamazepinom, fenitoinom, digoksinom, kininom, teofilinom.

Ubrzavanje eliminacije supstance

Osnovni principi ubrzavanja eliminacije bilo koje toksične supstance, pa tako i psihoaktivnih

supstanci, prema najnovijim preporukama ERC-a su alkalinizacija urina, forsiranje diureze, hemodijaliza i primena medicinskog uglja.

Osnovni postupci koji se sprovode u cilju ubrzavanja eliminacije psihoaktivnih supstanci koje su dovele do intoksikacije, bez obzira na put unošenja, kao i doze primenjenih sredstava su sledeći:

Uspostavljanje venskog puta — kanulacija perifernih ili centralnih vena. Bolji izbor su periferno vene, uvek kada je to moguće, jer je potrebno manje vremena za uspostavljanje venskog puta i ređe su komplikacije. Potrebno je izabrati kanile sa što širim lumenom da bi se mogao infundovati dovoljno veliki volumen rastvora u kraćem vremenskom periodu.

Infuzioni rastvori se primenjuju odmah nakon uspostavljanja venskog puta. Iako postoje brojne dileme i kontroverze oko pitanja za koje infuzione rastvora se odlučiti u inicijalnoj reanimaciji, nesumnjivo je da su kristaloidni rastvori ipak bolja opcija.

Diuretici se nekada mogu, a nekada moraju, dodati u cilju forsiranja diureze. Sama nadoknada tečnosti će imati efekat povećanja urinarnog autputa (diureze), ali nekada je to nedovoljno, pa je potrebno dodati i diuretike. Pošto diuretici imaju i efekat snižavanja krvnog pritiska, osnovni princip prilikom njihovog administriranja je: voditi računa o visini krvnog pritiska i primenjivati ih samo ako je arterijski krvni pritisak veći od 120 mmHg. Najbrži efekat posle IV primene ispoljavaju diuretici Henleove petlje (Furosemid), za 3-5 minuta, pa se zato najčešće i koriste.

Rastvori elektrolita se takođe nekada moraju primeniti u inicijalnoj reanimaciji intoksiciranih bolesnika. Prilikom primene diuretika neophodno je imati u vidu da se, istovremeno sa gubitkom tečnosti iz organizma, gube i elektroliti (kalijum, kalcijum, magnezijum, fosfor), pa je potrebno administrirati i elektrolite (paralelno sa diureticima), da ne bi došlo do elektrolitnog disbalansa i sledstvenih teških posledica na vitalnim organima, pre svega na kardiovaskularnom sistemu. Pri tome,

neophodno je obratiti pažnju na činjenicu da se rastvori elektrolita moraju administrirati u sporim infuzijama i uz laboratorijsku kontrolu njihovih vrednosti, da ne bi došlo do suprotnih, podjednako štetnih, efekata koje izazivaju elektroliti kada se nalaze u višku u organizmu.

Plasiranje urinarnog katetera je neophodno radi praćenja efekata terapije koja je primenjena radi forsiranja diureze. Na urinarni kateter se postavi graduisana kesa preko koje se, na jednostavan način, meri satna diureza. Normalne vrednosti satne diureze su 1ml/kg t.t./h, što kod odraslih osoba iznosi oko 50-100 ml/h. Pod "forsiranjem diureze" se obično podrazumeva postizanje duplo većih vrednosti od normalne (100-200 ml/h), što je obično dovoljno za prezervaciju bubrežne funkcije kod preteće (prerenalne) akutne bubrežne insuficijencije kod bolesnika sa pretećim ili izraženim hipovolemijom. Međutim, kada je u pitanju intoksikacija supstancama, onda se, po najnovijim preporukama ERC-a teži mnogo višim vrednostima satne diureze (600 ml/h).

Primena specifičnog antidota

Uporedo sa inicijalnom reanimacijom i stabilizacijom vitalnih funkcija trebalo bi (što pre) primeniti specifični antidot za supstancu kojom je pacijent intoksiciran. Nažalost, ne postoji antidot za sve supstance, a i kada postoji, nije uvek dostupan. Za sada su dostupni antagonisti za opioide (nalokson) i za benzodiazepine (flumazenil).

Flumazenil

Flumazenil (Anexate) je specifičan antidot za benzodiazepine, tj. antagonist benzodiazepinskih receptora. Pomoću njega se može izvršiti potpuna ili delimična reverzija centralnog sedativnog efekta benzodiazepina (depresija disanja, sopor, koma). Anagonistički efekat flumazenila je specifičan samo za benzodiazepine, tako da ga ne treba primenjivati za potrebe reverzije efekata drugih grupa sedativa, a ni u slučaju da u anamnezi postoje podaci o epi napadima.

Kao i kod naloksona, treba obratiti pažnju na činjenicu da je poluvreme eliminacije flumazenila kraće nego za benzodiazepine, pa postoji opasnost od reverzije simptoma predoziranja, mada u blažoj formi (pospanost, depresija disanja). Ove bolesnike treba pažljivo opservirati nakon uspešne reverzije dejstva benzodiazepina. Naročito obazrivo treba postupati kod zavisnika od benzodiazepina zbog mogućnosti pojave toksičnih reakcija (aritmije, hipotenzija, apstinencijalni sindrom, epi napadi).

Jedna ampula flumazenila sadrži 0,5 mg/5ml. Pojedinačna doza, sa kojom se počinje reverzija je vrlo mala, 0,1- 0,2 mg (100-200µg) IV u toku 15 sec. Ukoliko se ne pojavi efekat posle 60 sec, može se dati još 0,1 mg. Obično se efekat postiže sa 0,3- 0,6mg. Doze od 0,1 mg se mogu oprezno ponavljati do ukupne doze od 1mg (dve ampule). Ukoliko nakon primene flumazenila nije došlo do postizanja željenog efekta (povratka svesti i uspostavljanja spontanog disanja) treba razmotriti mogućnost da je bolesnik predoziran nekim drugim lekom. [6]

Poluvreme eliminacije flumazenila (putem jetre) iznosi 1h, i mnogo je kraće od poluvremena eliminacije benzodiazepina (20 do 40h) putem bubrega te često dolazi do resedacije.

PRIKAZI SLUČAJEVA TROVANJA BENZODIAZEPINIMA

Trovanje: tbl. Bromazepam (slučaj No 1)

Heteroanamnestički, prilikom poziva službe SHMP se dobija podatak da je osoba popio/la 20tbl. Bromazepama od 3mg (60mg ukupno), postoji sumnja na suicidalnu nameru.

Na terenu zatičemo somnolentnu osobu koja otežano govori, reaguje na grube draži.

Cor: Srčana akcija ritmična, tonovi jasni, patološke šumove ne čujem.

Grudni koš: simetričan, respiratorno pokretan, bez deformiteta.

Pulmo: normalan disajni šum, bez propratnih šušnjeva.

Abdomen: u nivou grudnog koša, mekan, respiratorno pokretan, bezbolan na površnu i duboku palpaciju. Jetra i slezina se ne palpaju. Renalna sukusija negativna. Peristaltika čujna.

Ekstremiteti: bez otoka i deformiteta, bez izmene kolorita na ekstremitetima. Periferni

pulsevi simetrično palpabilni na predilekcionim mestima

TT 36,1C.

TA= 140/90 mmHg

SpO2 94%

EKG:sinus, normogram sf 92/min, bez promena u ST-T segmentu, bez poremećaja u sprovodljivosti i razdražljivosti.

Neurološki nalaz: somnolentan, reaguje na grube draži orijentacije i komunikacije, motorna dizartrija umerenog stepena, zenice lako midrijične, bez vidljivog nistagmusa, meningelani znaci negativni, na GE i DE bez fokalnih ispada, simetrično očuvane GMS ali sniženog tonusa, MTR sniženi, Babinski negativan, hod nemoguć, GKS 11 (Okularni odgovor 3, Verbalni odgovor 4, Motorni odgovor 4)

Dg: Intoxicatio medicamentosa benzodiazepini (Bromazepam)

Terapija: plasirana iv kanila 20G. Ordinirani Sol. NaCl 0,9% 500 ml, amp Bedoxin No I iv, amp. Ascorbit No I, iv, O2 3L/min preko nazalne kanile. Prošlo je više od 1h, te nije rađena lavaža želuca.

Nakon toga, pacijent je transportovan do Prijemnog odeljenja Opšte bolnice Pančevo, odakle je, nakon pregleda interniste upućen na odeljenje toksikologije VMA.

NAPOMENA: Uobičajena doza je od 3 mg do 18mg bromazepama dnevno, podeljeno u nekoliko doza. U izuzetnim slučajevima, u bolničkim uslovima, maksimalna dnevna doza bromazepama može iznositi 60 mg, podeljeno u nekoliko doza.

Trovanje: tbl. Bensedin (Diazepam) (slučaj No 2)

Lekar na prijemu poziva dobija podatak da je osoba pokušala suicid lekovima.

Na terenu nalazimo osobu koja leži u krevetu, svesna, orijentisana, rekonstruiše događaj, dobija se podatak da je popila 13 tbl. Bensedina (Diazepama) od 5mg (ukupna doza 65mg).

Pored osobe na terenu su nađene 2 table Bensedina od 5mg. Jedna prazna tabla od 5mg i u drugoj nedostaju tri tbl. Bensedina od 5mg. Osoba tvrdi da je sve to progutala sa namerom da izvrši samoubistvo.

Cor: Srcana akcija ritmična, tonovi jasni, patološke šumove ne čujem.

Grudni koš: simetričan, respiratorno pokretan, bez deformiteta.

Pulmo: normalan disajni šum, bez propratnih šušnjeva.

Abdomen: u nivou grudnog koša, mekan, respiratorno pokretan, bezbolan na površnu i duboku palpaciju. Jetra i slezina se ne palpiraju. Renalna sukusija negativna. Peristaltika čujna.

Ekstremiteti: bez otoka i deformiteta, bez izmene kolorita na ekstremitetima. Periferni pulsevi simetrično palpabilni na predilekcionim mestima.

TA= 120/90 mmHg

SpO2 99%

EKG:sinus, normogram sf 75/min, bez promena u ST-T segmentu, bez poremećaja u sprovodljivosti i razdražljivosti.

Neurološki nalaz: adekvatnog stanja svesti, orijentacije i komunikacije. Nalaz na KN uredan. Zenice jednake (izokoricne), kružne, bez jasne midrijaze, bez diplopija, bez nistagmusa. Meningelani znaci negativni. na GE i DE bez neuroloških ispada i znakova lateralizacije. Simetrično očuvane GMS, MTR lako sniženi, Babinski negativan, hod adekvatan samostalno, Romberg negativan, cerebelarne probe uredno izvodi. GKS 15.

Dg: Intoxicatio medicamentosa benzodiazepini (Diazepam)

Terapija: plasirana iv kanila 20G. Ordinirani Sol Glucosae a 10%, 500ml iv, amp Bedoxin No I iv, amp. Ascorbit No I, iv. Prošlo je više od 1h, te nije rađena lavaža želuca.

Nakon toga, pacijent je transportovan do Prijemnog odeljenja Opšte bolnice Pančevo, gde je opserviran radi daljeg lečenja.

NAPOMENA: Uobičajena doza za odrasle: početna 5 - 10 mg, dnevna 5-20 mg, Najveća pojedinačna - 20 mg, maksimalna dnevna doza 60 mg.

S obzirom na to da su u oba slučaja na terenu pacijenti svesni i prema kliničkoj slici i anamnestičkim podacima je jasno da se radilo o (namernoj) intoksikaciji benzodiazepinima, u konkretnim slučajevima je primenjena terapija za nadokadu elektolita tj. ubrzanje eliminacije leka

iz organizma. Iz tih razloga nisu primenjivane druge mere za lečenje akutne intoksikacije. Oba pacijenta su na osnovu fizikalnog pregleda procenjeni kao kardiopulmonalno kompenzovani pacijenti čije zdravstveno stanje nije zahtevalo dodatni kardiopulmonalni monitoring i oksigenoterapiju. Nije primenjivan antidot jer su u svesnom stanju i količina unetih lekova, (bez konzumiranja alkohola i drugih lekova) nije prouzrokovala poremećaj stanja svesti sopor/koma, niti depresiju centra za disanje. Takođe, treba reći i to da službe Hitne medicinske pomoći ne raspolažu pomenutim antidotom – Flumazenilom.

Maksimalna dozvoljena dnevna doza (MDD) benzodiazepina je, kako je navedeno - 60mg/24h. Maksimalna koncentracija u plazmi dostiže se između 1-3h od ingestije. U visokom procentu vezuje se za proteine plazme(85-99%), dok volumen distribucije zavisi od liposolubilnosti.

Kod drugog prikazanog pacijenta, uneta doza je premašila MDD (65mg), te je u vremenskom intervalu od nekoliko sati od ingestije dovela je do blagih simptoma intoksikacije benzodiazepinima u smislu konfuznosti, ataksičnog hoda (hod na širokoj osnovi), dizatrije (otežan/nerazgovetan govor) i simptomi su korigovani izotoničnim kristaloidnim rastvorima (0,9%NaCl a 500ml iv u infuziji).

Inače, treba napomenuti i to da toksična doza za odrasle iznosi 7-127mg/kg, a za decu 10mg/kg. Smrtna doza za odrasle iznosi 10-210mg/kg, dok je za decu 15mg/kg. Koncentracije u plazmi veće od 1000mg/kg su znak teškog akutnog trovanja benzodiazepinima. Dostupnost ovakve dijagnostike rezervisana je samo za pacijente koji se leče u tercijarnim ustanovama (Klinika za toksikologiju VMA), dok se lekari na terenu i u bolnicama sekundarnog nivoa organizacije, više oslanjaju na kliničku sliku i odgovor na primenjenu terapiju, a u skladu sa postavljenom dijagnozom medikamentozne intoksikacije. I na kraju, iako smo naveli maksimalnu dozvoljenu dnevnu dozu, toksične i smrtno doze benzodiazepina, treba podsetiti na činjenicu da su smrtni ishodi nakon trovanja benzodiazepinima – retki.

U oba prikazana slučaja, ipak, postojala je suicidalna namera, te je svakako bilo neophodno učiniti i psihijatrijsku eksploraciju.

DISKUSIJA

Lekari urgentne medicine često se susreću sa dijagnostičkom zagonetkom kod akutno otrovanih pacijenata. Brojne su hemijske materije koje unete u organizam različitim putevima, mogu izazvati njegova manja ili veća oštećenja, a neka od njih, ako se blagovremeno ne preduzmu mere lečenja, mogu dovesti i do smrti. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije broj otrova koji okružuje savremenog čoveka je u stalnom porastu, a sa tim u vezi je i porast broja trovanja, koji iznosi oko 4% svih oboljevanja. Očigledno da porast trovanja ide uporedo sa razvojem civilizacije. Smrtnost od akutnih trovanja je početkom devedesetih godina prošlog veka, bila na trećem mestu, iza kardiovaskularnih i malignih bolesti a danas je prema istim podacima, već na drugom mestu. Akutna trovanja lekovima predstavljaju najčešća trovanja u većini zemalja u svetu. Epidemiološki podaci za Beograd za period 1995-1998. godine pokazuju da su najčešći uzročnici akutnih trovanja hemijskim materijama upravo medikamenti. Među lekovima najviše su zastupljeni benzodiazepinski preparati sa oko 50% (sami ili u kombinaciji sa drugim hemijskim materijama), pri čemu je dejstvo benzodiazepina bilo dominantno.

Podaci za Švajcarsku govore da su benzodiazepini već godinama najčešći uzročnici samotrovanja. Prema podacima Američke asocijacije centara za kontrolu trovanja, preko polovine ukupnih akutnih trovanja sedativno-hipnotičkim lekovima i antipsihoticima predstavljaju trovanja benzodiazepinima. Život čoveka se ne može zamisliti bez svakodnevne upotrebe hemijskih materija. Hemijske materije u obliku lekova nam održavaju i vraćaju zdravlje, ali poznato je da su lekovi melemi samo u određenim dozama, a iznad tih doza mogu biti vrlo opasni otrovi. Zbrinjavanje akutnih trovanja započinje pri prvom susretu sa lekařem na licu mesta i u zdravstvenoj ustanovi gde postoji mogućnost duže opservacije i lečenja stanja akutnog trovanja. Lečenje trovanja,

osim primene specifičnih mera lečenja koje su usmerene na sam otrov (povraćanje, lavaža, aktivni ugalj, antidoti...) podrazumeva i simptomatsku terapiju koja se zasniva na praćenju toka i lečenje simptoma bolesti uz primenu adekvatne terapije. [12]

U opisanim slučajevima, olakšavajuća okolnost je bila ta što su pacijenti bili u svesnom stanju, i mogli su da daju anamnestičke podatke, a takođe je postojala mogućnost dobijanja i heteroanamnestičkih podataka od ukućana. S druge strane, nedostatak dijagnostičkih i većih terapijskih mogućnosti na terenu, opravdano dovodi lekara hitne pomoći u nezavidan položaj, da mora, u slučajevima kad je pacijent bez svesti, da diferencijalno dijagnostički razmišlja o mnogobrojnim mogućim uzrocima zatečenog (besvesnog) stanja. Pored intoksikacije lekovima, u obzir mogu doći intoksikacija alkoholom, pesticidima, herbicidima, opijatima, moždani udar, spontane i traumatske intrakranijalne hemoragije, hipoglikemijska/ hiperglikemijska koma, hipovolemijski šok, kardiogeni šok, tireotoksicna oluja, septički šok, spinalni šok, poremećaji srčanog ritma na nivou srčanih komora (VT/VF), status epilepticus, commotio cerebri, konverzivne reakcije itd...

Obrađujući statističke podatke o broju pacijenata koji su pokušali trovanje lekovima, došli smo do zaključka da se žene češće odlučuju na ovakav korak od muškaraca, te da je broj ovakvih pacijenata na terenu koji obuhvata SHMP Pančevo u proseku 4-5 intoksikacija nedeljno, odnosno 16-20 mesečno, i to najčešće upravo benzodiazepinima.

U interesu adekvatnog i pravovremenog zbrinjavanja intoksikacija benzodiazepinima u prehospitalnim uslovima tj. na terenu i ambulanti službe hitne medicinske pomoći, svakoj urgentnoj ekipi bi, pored ostalih neophodnih lekova i sanitetskog materijala, trebalo obezbediti i neophodne antidote, konkretno Naloxone i Anexat (Flumazenil), s obzirom na učestalost pacijenata koji zaslužuju primenu ovakvih lekova. To bi umnogome podiglo efikasnost rada na terenu, podiglo samopouzdanje i ohrabrilo medicinske ekipe u ovakvim teškim situacijama.

LITERATURA

1. Kang M, Galuska MA, Ghassemzadeh S. Benzodiazepine Toxicity. 2022 Jun 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29489152. Datum pristupa: 17.02.2023
2. Vinkers C. H, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype Selective GABA(A) Receptor
3. Milanov Z. Respiratorni arrest kod intravensko - peroralnog samotrovanja depresorima CNS-a, ABC časopis urgentne medicine, vol. XV, godina 2015, broj 2, 30-33
4. Šoškić, Miomir & Jović-Stošić, Jasmina & Režić, Tomislav & Perković-Vukčević, Nataša & Đorđević, Snežana. (2020). Osnovne karakteristike trovanja benzodiazepinima - Analiza hospitalno liječenih bolesnika. 12. 67-072.
5. Jokšević D: Akutna trovanja lekovima u Vučević D et al: Urgentna medicina, Obeležja, Beograd, 2002, 1185-89
6. Kalezić N i sar Hitna stanja kod bolesnika zavisnih od alkohola i/ili psihoaktivnih stpstanca u Kalezić N:(ed):Inicijalni tretman urgentnih stanja u medicini, Medicinski fakultete Univerziteta u Beogradu, II izmenjeno i dopunjeno izdanje 2016. 913-36
7. Jović-Stošić J., Vučinić S. Opšti principi urgentnog zbrinjavanja akutnih trovanja, u Čovičković Šternić N. et al, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za prehospitalno zbrinjavanje hitnih stanja, Agencija Format, Beograd, 2013; 121-22
8. Bounds CG, Nelson VL. Benzodiazepines. 2022 Nov 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29261973.
9. Nedić A., Živanović O. (Uredn.) Psihijatrija za studente medicine. Treće preštampano izdanje. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2014.
10. Rang, M.M. Dale., J.M. Ritter., R. J. Flower., G. Henderson. Rang and Dale's pharmacology. Seventh edition. Elsevier Churchill Livingstone. 2012.
11. Guyton CA., Hall JE. Medicinska fiziologija, jedanaesto izdanje, Beograd, Savremena Administracija 2008
12. Irena Ignjatović et al, Akutna trovanja – učestalost, etiologija, tok i ishod lečenja pacijenata u službi urgentne medicine Opšte bolnice u Leskovcu, ABC časopis urgentne medicine, vol. XIII, godina 2013, broj 2-3, p. 7-25
13. Bošan-Kilibarda I, Majhen-Uljević R: Smjernice za rad izvanbolničke hitne medicinske službe, Ministarstvo zdravlja RH, Hrvatski zavod za hitnu medicinu, 2012, 108-16
14. Jokšević D: Akutna trovanja lekovima, Rivel Co, Beograd, 1999.
15. Varagić V.M.: Farmakologija, Beograd, 2007.

DRUG INTOXICATION – OPPORTUNITIES AND CHALLENGES IN THE WORK OF EMERGENCY PHYSICIANS

Maja Plamenac

Emergency Medical Service, Pančevo, Serbia

Summary: Benzodiazepines, as one of the most commonly (ab)used groups of drugs, are widely used in medicine and psychiatry, and have been used in clinical practice since the 60s of the 20th century. The pharmacological profile of benzodiazepines includes the following effects: sedation, anxiolysis, hypnotic, myorelaxant and anticonvulsant effects on somatic and psychological correlates of anxiety. It is a well-known fact that benzodiazepines belong to a relatively safe and well-tolerated group of drugs, with an increased risk of abuse. Benzodiazepines, alone or in combination, account for 60% of all medication poisonings, of which 72.9% of the total benzodiazepine poisonings are caused by diazepam and 13.3% by midazolam. In developed countries, benzodiazepines are the cause of 30-40% of all causes of poisoning, while in developing countries this percentage is much higher. These drugs do not depress the respiratory center even in high doses, but in combination with other depressants, especially alcohol, they can cause respiratory arrest.

The paper presents two authentic cases of deliberate poisoning with benzodiazepines. There is a great need to raise the professional competencies of emergency doctors in the field, but also doctors working in emergency departments, in order to timely manage to recognize and adequately care for such patients. Neither the world nor domestic statistics that investigate the incidence of poisoning, especially poisoning with benzodiazepine preparations, do not work for us, which only emphasizes the need to keep his knowledge and experience at a very high level.

Key words: drug intoxication, benzodiazepines

Korespondencija/Correspondence

Maja PLAMENAC

Dom zdravlja Pančevo

Služba Hitne medicinske pomoći

E-mail: maja.plamenac@gmail.com