



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 4 / 2017 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Рядък случай на невролептичен токсичен синдром при остро комбинирано отравяне с психотропни медикаменти от различни фармакологични групи

Светлан Дерменджиев¹, Саша Кръстева-Запryanова^{1,2}, Владимир Божилов^{1,2},
Стивън Рен¹

¹ Медицински Университет – Пловдив, Секция по професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести,

² Клиника по клинична токсикология, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД, гр.Пловдив

Резюме

Представяме случай на болен, насочен към Клиниката по токсикология от Представяме случай на болен, насочен към Клиниката по токсикология от спешно вътрешно отделение на УМБАЛ „Свети Георги“ в състояние на кома. Анамнестични данни за прием на голямо количество психотропни лекарства от различни фармакологични групи. Голямото количество на приетите психотропни медикаменти, разгърнатата клинична картина на тежка степен на остро отравяне с потискане на съзнанието, последвано от депресия на дишането, са характеристики на специфичния токсигром, който съответства острият интоксикации с церебротоксични отрови. Рядко срещано, въпреки, че е регистрирано като ефект на предозиране с невролептици, е дистоничното състояние с неколкостепенна клинична изява на тонични епилептиформни гърчове с влошаване на дишането, тахикардия до 170 удара в минута, независимо от присъщия за бензодиазепините миорелаксиращ ефект /6000мкг./л, както и обстоятелството, че се прилага като терапия при гърчово състояние. Високата концентрация на бензодиазепини и карбамазепини по принцип не предполага развитието на невролептичен токсичен синдром. Включването към терапията на акинетон повлия гърчовата симптоматика, която се овладя без да рецидивира, и подкрепи тезата ни за тежък дистонично-гърчов токсигром на базата на анамнестичните данни за приетите високи дози от невролептици, бързата утилизация и разгръщането на тежка клинична симптоматика.

Представеният клиничен случай затруднява понякога поставянето на правилна токсикологична диагноза, още повече, че поради технически и икономически причини и съображения не винаги може да се разчита на токсохимично изследване. Оценката на риска, особено при клинично проявени животозастрашаващи токсигроми, изисква познаване на специфичните клинични прояви и повлияване на спецификата им върху комбинираната острия интоксикация.

Ключови думи: остро комбинирано отравяне, психотропни медикаменти, невролептичен токсичен синдром

Rare case of toxic neuroleptic syndrome in acute poisoning with combination of different pharmacological groups of psychotropic medications

Svetlan Dermendzhiev¹, Sasha Krusteva-Zapryanova^{1,2}, Vladimir Bozhilov^{1,2},
Stephen Wrenn¹

¹ Medical University – Plovdiv, Professional diseases and toxicology section, Second Internal Medicine Department

² Clinical Toxicology Department- University Hospital ‘St.George’-Plovdiv

Abstract

We present a case of a comatose patient referred by the A&E Department to the Clinical Toxicology Department. Past medical history of ingestion of massive amounts of a variety of psychotropic drugs-benzodiazepines, carbamazepine, neuroleptics. The well-presented clinical manifestation of severe acute poisoning, including suppression of the level of consciousness, followed by respiratory arrest are typical features of the toxidrome specific for intoxications with cerebrototoxic substances, such as the psychotropic drugs.

One of the rare, although literary reported effects of benzodiazepine overdose is dystonia accompanied with manifestation of subsequent tonic epileptiform seizures, respiratory distress and tachycardia up to 170/min, in contrast to the typical myorelaxant effect of the benzodiazepines and their common use as anticonvulsant therapy. The high concentration of neuroleptics and benzodiazepine in general is not in favor of neuroleptic malignant syndrome development. The administration of akineton stopped the seizure activity with no reoccurrence of the fits, and came to prove our diagnose of a severe dystonic seizure toxidrome based on the medical history of ingestion of large doses of the neuroleptic, the rapid utilization and severe manifestation of the symptoms. The case of acute poisoning with combination of different pharmacological group psychotropic medications discussed here, shows how difficult it might be to diagnose it appropriately, none the less given the logistic economical, technical equipment drawbacks hindering the application of reliable toxicology screen assays. The risk assessment when the life threatening toxidromes are clinically manifested requires good skills in recognizing the specific symptoms of each individual psychotropic drug overdose and their prevalence and effect on the overall clinical presentation in the cases of the combined acute intoxications.

Keywords: acute combined poisoning, psychotropic medications, neuroleptic toxic syndrome

Кореспонденция:

Доц. г-р Светлан Дерменджиев, гм
e-mail: svetlan_d@yahoo.com

Correspondence:

Assoc. Prof. Dr. Svetlan Dermendzhiev, MD, PhD
e-mail: svetlan_d@yahoo.com

Въведение

Отравянето с лекарствени средства, медикаменти и биологични вещества понякога е причинено умишлено с цел самонараняване или самоубийство.

Клиничните симптоми на интоксикацията варират в зависимост от дозата и вида на веществото. Тези признаци често могат да бъдат разделени на различни токсидроми, които са специфични клинични прояви, характеризиращи остро отравяне. Все по-рядко в клиничната практика се среща остро отравяне само с един медикамент от една фармакологична група. През последните години преобладават комбинираните остри отравяния с препарати от различни фармакологични групи, което повлиява експертизата на токсичните синдроми или променя тяхната специфична характеристика.

Представяме случай на тежко остро отравяне с невролептици и бензодиазепини, клинично проявено с животозастрашаващи токсидроми – рядко съчетание на специфичните прояви на всяко едно от представените психотропни вещества.

Представяне на случая

Анамнестични данни:

Около 9:00 ч. на 17.03.2017 г. с цел суицид пациентката изпива около 30 таблетки от 200 мг. Финлепсин, 20 таблетки Невротоп от 300мг. и 40 таблетки Халоперидол от 1,5 мг. По-късно са намерени още празни опаковки, съдържащи общо 70 таблетки. Лицето приема медикаментите като хронична терапия за депресивен епизод на биполарно афективно разстройство (БАР) от януари месец насам. Пациентката се обадила на приятеля си по телефона, че има намерение да се самоубие. При срещата им, около 11 ч. все още била контактна и адекватна. Отишли на разходка. Малко по-късно и прилошало и изпаднала в безсъзнание.

Обективно състояние:

Жена на видима възраст отговаряща на календарната. В коматозно състояние, оценено на 3-4 точки по Glasgow Coma Scale (GCS). Афебрилна. Кожа и видими лигавици - бледи. Език - сух, необложен. Зеници – към миотични, d=s, запазени зенични реакции. Глава и шия - правилно конфигурирани. Периферни лимфни възли и щитовидна жлеза – не се палпират увеличени. Гръден кош – симетричен, двете гръдни половини вземат еднакво участие в дишането. Ясен перкуторен тон. Чисто везикуларно дишане двустранно. Сърдечно-съдова система : ритмична сърдечна дейност, нормофреквентна. Сърдечна честота 77 уд/мин. Ясни сърдечни тонове, без шума на аускултация. RR-98/60 mmHg.

Корем – на нивото на гръдния кош, респираторно подвижен, позволява дълбока палпация, неболезнен. Физиологична перисталтика.

Черен дроб и слезка не се палпират увеличени. Костно-мускулна система правилно развита за възрастта. Не се обективизират отоци по крайниците. Запазени периферни пулсации.

Параклинични изследвания:

Параклиничните изследвания не показват отклонения от референтните стойности. Извършеният токсико-химичен анализ (ТХА) на урина обективизира завишени нива на карбамазепини над 1000 мкг/л., бензодиазепини над 6000 мкг/л. и невролептици. Данни от лицева рентгенография на бял дроб и медиастиnum в легнало положение: запазена белодробна прозрачност. Осъществените при пациентката хематологични, биохимични, токсико-химични, хемостазиологични и газометрични изследвания са представени в таблици 1 и 2.

Таблица 1. Хематологични, биохимични и хемостазиологични изследвания

показател	па +	к +	CREAT	LEU	THR	ERY	HGB	PT
ПРИ ПРИЕМА	129	3,2	67	4,8	138	3,52	94	66,1%
КОНТРОЛА 1	127	4,0	60	10,6	139	3,79	106	80,0%
КОНТРОЛА 2	141	3,9	65	4,58	125	3,74	100	89,7%

Таблица 2. Резултати от токсико-химичния и кръвно-газов анализ

ПОКАЗАТЕЛ	НИВА НА КАРБАМАЗЕПИН В УРИНАТА	pH	pO2	pCO2
ПРИ ПРИЕМА	>20 мкг/л	7,36	85	43
КОНТРОЛА 1	13	7,40	130	43
КОНТРОЛА 2	10	7,43	81	40

На основание анамнезата, клиничната картина и резултатите от осъществените параклинични изследвания се постави следната работна диагноза :

Тентамен суицидиди. Интоксикация медикаментозна микста кум невролептико ет антиконвулсива акута гр. III. Кома токсика. Инсуфициенцио респиратория. T43.8 КП .Ког. 107

Придружаващо заболяване : F31.4 Биполарно афективно разстройство, сегашен епизод – тежка депресия без психотични симптоми.

Осъществени диагностично-терапевтични процедури :

Стомашна промивка след протекция на ГДП (ендотрахеална интубация) до чисти промивни води,

медицински въглен и магнезиев сулфат по една доза пер сондам, сомазина 1000 мг. венозно (и.в.) 2 дни, цефтриаксон 2 гр. и.в. 1-ви ден, меропенем 3x1 гр. 4 дни и.в., диазепам, дормикум, фентанил - и.в по назначение (п.н.) 3 дни за седация и адаптация към ИБВ, витамин Б комплекс 2x2 ампули и.в. 2 дни, 2x1 амп.и.в. 2 дни, квамател 2x1 флакон и.в. 1 ден, пробитор 2x1 амп. и.в, 3 дни, дексаметазон 4 мг. 5 дни и.в., фуросемид п.н., депакин 400мг. и.в 2 дни, акинетон 3x1 амп. и.в 2-ри ден 3x1м.>2x1м. перорално (п.о.) 3 дни, клексан 0,4 с.к. 2 дни, калиев хлорид по назначение, абилфај по схема, водно-солеви и въглехидратни разтвори интравенозно 5 дни.

Хронология на допълнително осъществените и отразени в медицинската документация на болната консултации и диагностично-терапевтични процедури :

17.03.2017 / 18:20 – Отделение по Хемодиализа – проведена хемодиализа след канюлация на в. фем. дextrа, 3 ч., след приложен фраксипарин 0,4с.к. без усложнения.

17.03.2017 / 20:00 и 18. 03. 2017 – Фибробронхоскопия, тоалет с аспирация на секрети

18.03.2017 / 22:00 Консултация с невролог – дистонични пристъпи без изява на остър мозъчно-съдов инцидент. Проведена ЕЕГ. Препоръчано лечение при рецидив на гърчовата симптоматика.

Консултации с психиатър на 18.03. и 20.03.2017 г. : Тентамен суициди. Биполарно афективно разстройство-тежък депресивен епизод. Препоръчана терапия с акинетон и абилфај по схема.

Протичане и изход от заболяването:

Непосредствено след приема, поради влошаване на общото състояние се наложи ендотрахеална интубация и включване на изкуствена белодробна вентилация (ИБВ). Извърши се стомашна промивка с вода и медицински въглен до чисти промивни води. Осъществи се извънбъбречно почистване на кръвта от токсичните нокси чрез хемодиализа, която протече без усложнения. Неколкократен фибробронхоскопски тоалет. Поради изявата на тонични епилептиформни гърчове, слабо повлияващи се от приложението на бензодиазепини и поради допълнителната анамнеза за оказалия се по-голям от първоначално съобщения прием на медикаменти, се приложи акинетон интравенозно (i.v) с много добър ефект. Гърчовата симптоматика се овладя без да рецидивира. Болната постепенно възстанови съзнание и ефективно спонтанно дишане, екстубира се, активно се раздвижи/вертикализира до степен да се обслужва самостоятелно.

Обсъждане

Медикаментозните интоксикации заемат все по-голям дял от общия брой случаи на преднамерени

и инцидентни самоотравяния поради епидемично повишената заболяемост от депресивно/тревожни и психотични състояния и масовото въвеждане на все по-нови медикаменти с добро толериране и ниска токсичност. От друга страна, обаче, достъпът до антипсихотичните медикаменти е ненапълно ограничен и контролиран. Все по-рядко в клиничната токсикологична практика се наблюдават случаи на интоксикации само с един медикамент, при които водещи в клиничната картина са характерните за конкретната фармацевтична група симптоми и синдроми. Все по-често са комбинирани (полимедикаментозни) интоксикации. Наблюдават се интоксикации от медикаменти принадлежащи към различни фармакологични групи с общо за тях церебродепресивно действие, а от друга страна често се комбинират психоактивни с антихипертензивни медикаменти, нестероидни противовъзпалителни средства, антихипергликемични и други препарати, при които клиничната картина не е ясно изразена. Все по-често се наблюдава припокриване между характерните за отделните групи медикаменти клинични прояви, като в някои случаи тежестта на симптоми се задълбочава и утежнява. Тези особености превръщат диагностиката на интоксикацията в трудна и сложна за решаване задача, като на всеки един етап от развитието на едно остро полимедикаментозно отравяне могат да възникнат допълнително утежняващи състоянието на болния обстоятелства. При пациенти на комбинирана терапия, какъвто е представеният от нас случай, едновременният прием на токсични дози от медикаменти с различен токсикодинамичен и токсикокинетичен профил и липсата на логистични методи за обективизиране на токсични лекарствени плазмени концентрации налага задълбочено познаване ефектите на медикаментите и предвиждане на разгръщането им при взаимодействието им във времето.

Невролептиците са широко прилагани в психиатричната практика при лечение на психични заболявания като биполарни разстройства, шизофрения, депресия. Тази група включва няколко фармакологични подгрупи медикаменти като бутирофенони, към които се отнася халоперидолът, фенотиазини – хлорпромазин, левомепромазин, тиоридазин и тioxантени – хлорпротиксен, клопентиксол и други [5]. Те изявяват своите ефекти посредством антагонизиране на допаминовите рецептори и повлияване активността на екстрапирамидните пътища [7]. Антипсихотичните включват бензамиди – амилсуприд и други, фенилпиперазини – арипипразол, трициклически-клозапин, оланзапин, кветиапин, като всички те, освен повлияване на D2-рецепторите, антагонизират и 5-HT₂ рецепторите, оказвайки антипсихотичен ефект и чрез антихистаминовото си действие. Блокирайки екстрапирамидните пътища, в

терапевтични дози, невролептиците проявяват нежелани паркинсоноподобни странични ефекти, които налагат едновременно употреба на биперидин (акинетон) – M1 холинолитичен медикамент, който редуцира спасително повишения мускулен тонус и изявата на „малкомозъчни“ симптоми като атаксия, дискинезии, дистонии [10]. Често при остро проявен екстрапирамиден синдром се налага използване и на антиконвулсанти включително на бензодиазепини за овладяване на патологично повишения мускулен тонус [6]. Карбамазепинът е антиконвулсивен медикамент използван предимно за лечение на епилепсия, но е показан и като медикамент от „втора линия“ за хронична терапия на биполарно разстройство, шизофрения, тригеминална невралгия [1, 8]. Основният му механизъм на действие е като блокатор на натриевите йонни канали, с което намалява акционния потенциал и свърхексцитаторната активност в епилептогенните огнища. Проявява и множество нежелани лекарствени реакции (странични ефекти) **върху сърдечния ритъм, хемопоезата, електролитния баланс**. В състояние е да предизвика и т.н. синдром на несъответствие (инсуфициенция) в продукцията на антидиуретичния хормон [2, 4].

Представеният от нас случай е уникален в клиничната практика не само поради рядко срещаната ексцесивна доза на приетите медикаменти и динамиката в клиничната картина, обусловена от сложните взаимодействия на погълнатите от пациентката психотропни медикаменти принадлежащи към различни фармакологични групи, проявяващи както общи, така и специфични за всяка от тях ефекти. Случаят е интересен и поради терапевтичното предизвикателство във връзка със замаскирането и атенюирането на клиничната картина характерна за подобни отравяния, подвеждащата симптоматика резистентна на първоначалната терапия, както и изключително доброто повлияване от приложения навреме антидот.

Първоначално предоставената ни анамнеза беше за прием на ексцесивно количество карбамезепин 12 000 мг. и халоперидол 105 мг., което обяснява бързото влошаване на състоянието на пациентката с потискане на съзнанието и дишането, и оправда извършената стомашно-чревна деурация при протектирани с ендотрахеална интубация и ИБВ дихателни пътища, както и ранната хемодепурация с осъществяване на хемодиализа. По-късната изява на епилептиформени гърчове се оказа резистентна на препоръчаната и приложена терапия с бензодиазепини на фона на масивния прием на антиконвулсанти, което наложи приложението на акинетон с много добър ефект. Обсъди се ефекта и клиничната манифестация на невротоксичността на двете групи медикаменти, поради приликите в изявата на екстрапирамидните

дистонични реакции и епилептиформени миоклонии, като в случая прилагането на акинетон послужи косвено като терапевтично, но и като диагностично средство при определяне преваляващия ефект на интоксикантите [3, 9].

Заклучение

1. Изчерпателната и подробно снета целенасочена токсикологична анамнеза за време, вид, количество на острия токсичен момент и агент е от изключително значение при поставянето на диагнозата.

2. Познаването на специфичните токсигроми, на лекарствените взаимодействия и комбинирането на синдромите влизат в съображение при оценката на риска, свързан с диагнозата и лечението на остро отравяне.

3. Полимедикаментозните отравяния с препарати от различна фармакологична принадлежност може да промени клиничната изява на остро отравяне.

4. Принципът „Дозата прави отровата“ (цитат от Парацелз) влиза в съображение в диагностиката предвид обстоятелството, че най-високото токсично ниво от ноксата определя и водещите в клиничната картина синдроми. Този критерий, обаче, не е единствен и определящ тежестта, развитието и прогнозата при комбинираните интоксикации, при които се съчетават токсичните прояви предизвикани от действието на всички токсични агенти.

5. Идентификацията и мониторирането нивата на токсичните нокси в биологични материали значително би подпомогнало интерпретацията на проявените специфични токсигроми и показанията за прилагане на детоксично-депурационните средства и методи.

Библиография

1. Drugs.com [Internet]. Carbamazepine Information from Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/monograph/carbamazepine.html>.
2. Kapoor N. Carbamazepine Toxicity Clinical Presentation. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/813654-clinical>.
3. Pringsheim T, Doja A, Belanger S, Patten S; Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) guideline group. Treatment recommendations for extrapyramidal side effects associated with second-generation antipsychotic use in children and youth. *Paediatr Child Health*. 2011 Nov;16(9):590-8.
4. Soderstrom J, Murray L, Little M, Daly FF. Toxicology case of the month: Carbamazepine overdose. *Emerg Med J*. 2006 Nov;23(11):869-71.
5. Gajre MP, Jain D, Jadhav A. Accidental haloperidol poisoning in children. *Indian J Pharmacol*. 2012 Nov-Dec;44(6):803-4.
6. Kowalski JM. Medication-Induced Dystonic Reactions Medication. Available from <https://emedicine.medscape.com/article/814632-medication#3>.
7. Guzman F. Mechanism of Action of Antipsychotic Agents. Available from: <https://psychopharmacologyinstitute.com/antipsychotics-videos/mechanism-of-action-of-antipsychotic-agents/>.
8. Sills GJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Epilepsy* 2011: From Science to Society. A Practical Guide to Epilepsy. 2011.
9. Drugs.com [Internet]. Akineton Information from Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/pro/akineton.html>.
10. Irwin RS, Rippe JM, editors. Irwin and Rippe's intensive care medicine. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.