

Нежељено деловање, предозирање, тровање – брза дијагноза и одабир терапије
Проф. др Весна Мијатовић Јовин, лекар специјалиста клиничке фармакологије и
субспецијалиста клиничке токсикологије

Катедра за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију

Медицински факултет Универзитет у Новом Саду

Токсидром представља скуп симптома и знакова повезаних са излагањем одређеном етиолошком агенсу или групи етиолошких агенаса (супстанци). У литератури се најчешће описује 7 различитих токсидрома и то холинергички, антихолинергички, симпатомиметски, серотонински, опиоидни, седативно-хипнотички и халуциногени. Приликом сумње на нежељено деловање, предозирање или тровање од кључног је значаја брзо уочавање и препознавање одговарајућег токсидрома, што води лакшем откривању специфичног етиолошког агенса (узрочника). Важно је напоменути да није нужно код пацијента открити све компоненте токсидрома, а додатну забуну може проузроковати чињеница да је пацијент са циљем тровања унео већи број различитих агенаса те можемо очекивати да се поједини токсидроми “преклапају”. Такође, поједине компоненте токсидрома могу имати кључни значај приликом иницијалне процене пацијента. Тако, нпр., налаз сувих аксила код изразито агитираног пацијента може представљати једини начин за разликовање антихолинергичког токсидрома од симпатомиметског. Слично томе, миоза може бити једини знак који разликује предозирање опиоидима од токсичности бензодиазепина. Иако у неким случајевима токсидром неће јасно указивати на узрокујући агенс, препознавање токсидрома је ипак веома важно из неколико разлога. Идентификација класе токсидрома може помоћи у усмеравању терапијских поступака, као и у сужавању поља диференцијалне дијагнозе. Ово може бити посебно корисно код пацијената изложених већем броју агенаса. Сваког пацијента примљеног под сумњом на нежељено деловање, предозирање или акутно тровање треба пажљиво и темељно прегледати, посебно водећи рачуна о виталним параметрима, стању свести, величини и реактивности зеница, карактеристикама коже (боја, температуре, влажност) и абдомена (цревна перисталтика).

Холинергичке етиолошке агенсе је најједноставније поделити у 3 групе: мускарински агенси, никотинки агенси и инхибитори ензима ацетилхолинестеразе

(реверзибилни и ирреверзибилни). Мускарински агенси делују у централном нервном систему, знојним жлездама и циљним (таргет) органима парасимпатикуса, док никотински агенси испољавају ефекат у централном нервном систему, аутономним ганглијама (и симпатичким и парасимпатичким) и у оквиру неуромускуларне спојнице. Инхибитори ензима ацетилхолинестеразе (ензим који разлаже ацетилхолин), повећавајући ниво ацетилхолина, проузрокују комбинацију симптома и знакова који проистичу из деловања и на мускаринске и на никотинске рецепторе. Етиолошки агенси који се најчешће повезују са настанком **холинергичког токсидрома** су органофосфатни пестициди, нервни бојни отрови, неостигмин, пиридостигмин, који (и)реверзибилном инхибицијом ензима ацетилхолинестеразе онемогућавају разградњу ендогеног ацетилхолина. У клиничкој слици овог токсидрома долази до развоја мускаринских, никотинских и ефеката од стране централног нервнег система. Мускарински ефекти подразумевају: дијареју, уринирање, миозу, брадикардију, бронхоспазам, бронхореју, мучнину, повраћање, хиперлакримацију и хиперсаливацију. Мидријаза, тахикардија, хипертензија, фасцикулације мишића, те њихова слабост припадају никотинским ефектима. Најизраженије манифестације од стране централног нервнег система су: агитација, конфузија, конвулзије, кома. Терапијски приступ обухвата примену 3 антидота: 1. атропина (компетитивни антагонист ацетилхолина на мускаринским рецепторима) 2. пралидоксима (реактивација инхибисаног ензима ацетилхолинестеразе) 3. диазепама (профилактика и терапија конвулзија). Атропин се примењује у дози од 1-2 mg/5 min, понављати до постизања циља (СУВА ПЛУЋА!!!, фреквенца 80-100/min, ТА 120/80 mmHg, мидријаза, сува кожа), наставити континуирано инфузионо (< 3mg/h (10-20% дозе оптерећења/h)). Пралидоксим се примењује 30 mg/kg болус, наставити инфузионо 8 –10 mg/kg/h до 12h након престанка потребе за атропином, док се диазепма даје на следећи начин: 10 mg i.v./ 8h.

Бројни лекови се доводе у везу са настанком **антихолинергичког токсидрома**. Често се назива и антимукарински токсидром, јер је проузрокован агенсима (лековима) који имају антимукаринске учинке или као примарни ефекат или у склопу нежељених деловања. Најчешћи проузроковачи овог токсидрома су атропин и скополамин, антихистаминици, трициклични антидепресиви, антипсихотици, антипаркинсонци, као и неке биљке (*Datura stramonium* - Татула, *Atropa belladonna* - Велебиље, *Hyoscyamus niger* - Буника). Код пацијента доминирају хипертермија, мидријаза, црвена сува кожа,

делиријум, халуцинације, ретенција урина, смањена перисталтика црева, тахикардија (“*hot as a pistol, blind as a bat, dry as a bone, red as a beet, mad as a hatter, bloated as a bladder*”). Поједине манифестације антихолинергичког токсидрома су сличне онима код симпатомиметског токсидрома, те треба назначити разлику. Наиме, антихолинергички токсидром одликује сувоћа коже и слузница, док је дијафореза карактеристична за симпатомиметски токсидром, а мидријаза код антимукаринског токсидрома је удружена са циклоплегијом, што није случај са мидријазом код симпатомиметског токсидрома. У терапијском приступу је кључно активно хладити пацијенте са хипертермијом. Размотрити увођење бензодиазепина за контролу агитираности и спречавање прекомерне производње топлоте услед активности мишића. Иако физостигмин - инхибитор холинестеразе, доводи до реверзије централних и периферних антихолинергичких манифестација, поједини аутори описују његов проконвулзивни учинак и тиме је он контраиндикован код антихолинергичких манифестација код предозирања трицикличним антидепресивима. Код разматрања увођења физостигмина у терапију неопходно је консултовати се са клиничким токсикологом.

Углавном се примена недозвољених психоактивних супстанци (кокаин, амфетамин, метамфетамин, метилендиоксиметамфетамин (МДМА, “ecstasy”)) сматра проузроковачима **симпатомиметског токсидрома**, мада и поједини лекови (нпр. псеудоефедрин, метилксантини) могу довести до развоја типичне клиничке слике. Код пацијента су присутни тахикардија, хипертензија, тахипнеа, мидријаза, агитација, конвулзије, дијафореза, пилоерекција, хипертермија, а терапија је симптоматска и супортивна. Бензодиазепини представљају лекове првог избора који регулишу хипертензију, тахикардију, узнемиреност и прекомерну активност мишића. У појединим случајевим неопходна је примена високих доза бензодиазепина. Треба бити опрезан уколико се адренергички антагонисти (нпр. бета блокатори) користе за контролу тахикардије и хипертензије, јер они могу довести до парадоксалног погоршања хипертензије услед прекомерне норадренергичке стимулације алфа рецептора. Вазодилататори могу бити добар избор у случајевима упорне хипертензије. Конвулзије, такође, треба контролисати применом бензодиазепина.

Серотонински токсидром обухвата симптоме и знаке који настају као последица деловања серотонина на централни и аутономни нервни систем, кардиоваскуларни и

гастроинтестинални систем. Као такав ретко се среће у акутним тровањима и обично је последица комбинованог деловања лекова и других ксенобиотика са серотонергичком активношћу. Може се испољити и приликом примене лека у терапијским дозама и пацијенти обично дају податак о скором увођењу новог лека или о наглom повећању досадашње дозе лека. У клиничкој слици доминира неуромишићна ексцитација (клонус, хиперрефлексија, миоклонус, ригидитет), пренадраженост аутономног нервног система (хипертермија, тахикардија, дијафореза, мидријаза, хипертензија, пилоерекција), измењен ментални статус (анксиозност, агитација, конфузија) и симптоматологија од стране гастроинтестиналног тракта (абдоминални болови, мучнина, повраћање, дијареја). Агенси који се доводе у везу са настанком серотонинског токсидрома су литијум, карбамазепин, ЛСД, мескалин, амфетамини, МДМА, кокаин, инхибитори моноаминооксидазе, декстрометорфан, пентазоцин, селективни инхибитори поновног преузимања серотонина, трамадол. Први корак је препознавање токсичности и прекид терапије, који у већини случајева са лакшом клиничком сликом доводи до повлачења симптома. Пацијенти са тешком клиничком сликом се лече у јединицама интензивне неге. Надокнада течности и супортивне мере чине основу лечења. Бензодиазепини се лекови избора за неуролошке симптоме (клонус, тремор, хиперрефлексија, ригидитет, агитација). Хипертермија захтева агресивне мере хлађења, хидрацију и примену бензодиазепина. У више случајева лечења тешких облика серотонинског синдрома потврђена је ефикасност примене ципрохептадина, антагонисте серотонинских рецептора. Примењује се орално, а препоручена доза је 4-8 мг свака 1-4х (максимална дневна доза је 32 мг).

Различити опиоиди (хероин, метадон, морфин) могу изазвати **опиодини токсидром** који се испољава карактеристичним тријасом - миоза, поремећај свести до нивоа коме и депресија дисања. Специфични антидот је налоксон, који се најчешће примењује интравенски (иницијална доза 0,05 mg - 0,1 mg, брзо повећавати до испољавања ефекта – успостављања адекватног спонтаног дисања, наставити инфузионо ради одржавања постигнутог ефекта брзином 2/3 ефективне болус дозе/h).

Седативно-хипнотички токсидром се веома често јавља, обиром на злоупотребу лекова који доводе до депресије централног нервног система. Углавном су лекови из групе бензодиазепина и барбитурата. Карактеришу га поремећаји свести различитог степена (од сомноленције до коме), конфузија, евентуална појава делиријума или халуцинација,

психомоторна успореност, парестезија, дизартрија, атаксија, диплопија или нистагмус. Најопаснији, потенцијално летални поремећај представља депресија респираторног центра и престанак дисања. Специфични антидот код акутног тровања бензодиазепинима је флумазенил и представља конкуритивног антагонисту бензодиазепина на њиховим рецепторима. Примењује се парентерално (фракционисано и континуирано). Врло је липосолубилан и лако пролази хематоенцефалну баријеру. Ефекат седације прекида у року од 1-2 минута, међутим постигнути ефекти трају веома кратко (реседација настаје у периоду краћем од 30 минута). Флумазенил може да се употребљава и као антидот код тровања небензодиазепинским хипнотичима (нпр. золпидем). Уколико код пацијента постоји податак у анамнези о епилепсији/конвулзивним нападима или су пацијенти заједно са бензодиазепинима користили и трицикличне антидепресиве (коингестија са циљем самотровања), контраиндиковано је применити флумазенил. Флумазенил може довести до настанка мучнине и повраћања, као и до развоја невољних покрета, тремора и агитације. Такође, он спада у проконвулзивне агенсе, тако да настанак конвулзија представља и његово најозбиљније нежељено деловање.

До испољавања клиничке слике **халуциногеног токсидрома** углавном доводе нелегалне психоактивне супстанце (ЛСД, фенциклидин, мескалин). Најчешће манифестације су хипертермија, тахикардија, хипертензија, мидријаза, нистагмус, халуцинације, синестезија, агитација. Терапија је симптоматска и супортивна.

Референце

1. King A, Dimovska M, Bisoski L. Sympathomimetic Toxidromes and Other Pharmacological Causes of Acute Hypertension. *Current Hypertension Reports* 2018; 20:8.
2. Harbord N. Common Toxidromes and the Role of Extracorporeal Detoxification. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020;27(1):11-17.
3. Hill M, Hopkins M, Knezevic C. Emerging Toxidromes: A 25-Year-Old Woman with Syncope and ECG Changes. *Clinical Chemistry* 2019;65(11): 1357–1362.
4. Rasimas JJ, Sinclair CM. Assessment and Management of Toxidromes in the Critical Care Unit. *Critical Care Clinics* 2017; 33(3): 521-541.

5. Watkins JW, Schwarz ES, Arroyo-Plasencia AM, Mullins ME. The Use of Physostigmine by Toxicologists in Anticholinergic Toxicity. *Journal of Medical Toxicology* 2015; 11:179-84.