

Lucija Šarc<sup>1</sup>, Marija Jamšek<sup>2</sup>

# Zastrupitve z antiepileptiki

## *Poisoning with Antiepileptic Drugs*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** epilepsija – zdravljenje z zdravili, antikonvulzivi – toksičnost

Antiepileptiki se uporabljajo za zdravljenje in preprečevanje epileptičnih napadov, pri sindromu kronične bolečine, bipolarnih afektivnih motnjah in za profilakso migrene. So precej heterogena skupina zdravil, kljub temu pa imajo nekaj skupnih lastnosti, kar opazujemo tudi v primeru zastrupitev. Pri zastrupitvah je v klinični sliki v ospredju različna stopnja motnje zavesti, motnje srčnega ritma in konvulzije. Zdravljenje je simptomatsko, potrebna je izdatna dekontaminacija prebavnega trakta, poleg tega moramo biti pripravljeni na zdravljenje konvulzij, lahko celo epileptičnega statusa. Za zdravljenje konvulzij so zdravilo prvega izbora benzodiazepini.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** epilepsy – drug therapy, anticonvulsants – toxicity

Antiepileptic drugs are used for the treatment and prevention of epileptic attacks, chronic pain syndrome, bipolar disorder, and migraine. Although they are quite a heterogeneous group of medicines, they have certain common features which are also encountered in cases of poisoning. The clinical presentation of antiepileptic drug poisoning involves some degree of central nervous system depression, cardiac arrhythmia and seizures. Its treatment is symptomatic and includes abundant gastrointestinal tract decontamination. One must be prepared to treat convulsions and even status epilepticus, and benzodiazepines are the drugs of choice.

---

<sup>1</sup> Mag. Lucija Šarc, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Prim. Marija Jamšek, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

Antiepileptiki so precej heterogena skupina zdravil, ki pa imajo poleg skupnega namena uporabe še nekaj drugih skupnih lastnosti. V skupino antiepileptikov sodijo: karbamazepin, valprojska kislina, fenitoin ter novejši gabapentin, lamotrigin, vigabatrin in še drugi. Za zdravljenje epileptičnih napadov pa se uporabljajo tudi nekateri psihofarmaki iz skupine barbituratov (fenobarbiton, primidon) in benzodiazepinov (klonazepam).

## TOKSIKOKINETIKA

Toksikokinetika se za vsako učinkovino precej razlikuje, zato je nekaj okvirnih podatkov naštetih le za najbolj uporabljena antiepileptika karbamazepin in valprojsko kislino. Od skupnih lastnosti povemo lahko le to, da večina toksikokinetičnih procesov, v primerjavi s farmakokinetičnimi, poteka precej počasneje, kar moramo upoštevati pri zdravljenju. Ena od skupnih lastnosti antiepileptikov je tudi ozka terapevtska širina, zato se kot potencialno toksični odmerki štejejo vsi odmerki nad priporočenim terapevtskim odmerkom.

### Karbamazepin

Karbamazepin se počasi absorbira iz prebavne cevi, 75 % se ga veže na plazemske beljakovine, metabolizira se preko citokrom P-450 oksidaznega sistema. Razpolovna doba karbamazepina je 18–55 ur, pri kroničnem uživanju karbamazepina pa se razpolovna doba zaradi indukcije encima skrajša na 5–26 ur. Toksični odmerek je 10 mg/kg, terapevtsko območje je 4–12 mg/L.

### Valprojska kislina

Valprojska kislina se hitro absorbira iz GIT, razen kadar je v obliki z upočasnjem delovanjem, več kot 80 % se je veže na plazemske beljakovine, presnavlja se v jetrih, razpolovna doba je 11 ur, pri zastrupitvah pa tudi več kot 30 ur; terapevtski dnevni odmerek 1,2–1,5 g, terapevtsko območje 50–100 mg/L (1–3).

## MEHANIZEM DELOVANJA

Mehanizem delovanja antiepileptikov iz skupine barbituratov in benzodiazepinov ter gabapentina, valprojske kisline in vigabatrina je vezan na učinkovanje preko receptorjev za  $\gamma$ -aminomasleno kislino (GABA). Karbamazepin, valprojska kislina, lamotrigin in fenitoin podaljšujejo neaktivnost napetostno odvisnih natrijevih kanalčkov, zato lahko pri zastrupitvah s temi zdravili pričakujemo tudi motnje prevajanja v miokardu. Karbamazepin in fenitoin učinkujeta tudi preko adenozijskega sistema (2, 4).

## KLINIČNA SLIKA

Pri zastrupitvi s karbamazepinom se pojavi ataksija, nistagmus, distonija, lahko antimuskarinski znaki (midriaza, tahikardija, upočasnjena peristaltika), v hujših primerih mioklonus, krči, hipertermija, motnje srčnega ritma, koma in zastoj dihanja. Znaki zastrupitve z valprojsko kislino so ataksija, nistagmus, slabost, bruhanje, driska, somnolenca, zmedenost, krči, hipertermija, mioza, hipotenzija, lahko akutni pankreatitis in jetrna okvara; pri hudih zastrupitvah tudi depresija dihanja in zastoj srca. Znaki blažje zastrupitve s fenitoinom so ataksija, nistagmus, dizartrijska, pa tudi slabost, bruhanje, diplopija, hiperglikemija in agitacija; pri hudih zastrupitvah pa motnje zavesti do kome in zastoj dihanja. Motnje srčnega ritma so opisane pri hitrem venoznem dajanju fenitoina, vzrok zanje je najverjetneje topilo propilen glikol. Znaki zastrupitve s primidonom so enaki kot pri zastrupitvi z barbiturati; v ospredju je motnja zavesti. Pri zastrupitvi z gabapentinom in vigabatrinom so prisotni znaki depresije osrednjega živčevja, pri lamotriginu so opisane tudi motnje srčnega prevajanja (razširjen kompleks QRS). Antiepileptična zdravila lahko v primeru prevelikega odmerjanja in v kombinaciji z nekaterimi zdravili oziroma drugimi učinkovinami (npr. drogami) sprožijo konvulzije ali celo epileptično stanje (4).

## DIAGNOSTIKA

Diagnozo zastrupitve z antiepileptiki postavimo na osnovi anamnestičnih oz. heteroanamnestičnih podatkov o zaužitju tovrstnih

zdravil. Za kvalitativni dokaz barbituratov in benzodiazepinov imamo na voljo hitre pre-sejalne teste urina, za ostale antiepileptike je v nejasnih primerih potrebna kvalitativna toksikološka analitika urina in določitev ravni posameznega antiepileptika v serumu. Zaradi visoke stopnje vezave antiepileptikov na proteine je klinična slika pogosto slabo povezana s serumsko ravnijo antiepileptika. Pri zastrupitvi z valprojsko kislino laboratorijsko ugotavljamo metabolno acidozo, hipernatremijo, hipokalcemijo, lahko povišane vrednosti amilaze in lipaze v serumu, patološke teste jetrne funkcije (predvsem hiperamonemijo) ter patološki hemogram, povišano anionsko vrzel in lažno pozitivne ketone v urinu (3).

## DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA KONVULZIJ

Konvulzije oz. epileptičnim napadom podobno sliko lahko daje decerebracijska in dekor-tikacijska aktivnost pri hudih možganskih okvarah (npr. poškodba glave, možganska kap), idiopatska epilepsija, horeiformni ali ate-toidni zgbki, akutna distonija, zvišan mišični tonus pri serotoninem sindromu, posthipok-sični mioklonizmi, sinkopa, migrenski napad, »dropp« atake, panični napadi, narkolepsija/katapleksija in histerični psevdopileptični napad. Podobno klinično sliko lahko povzročijo tudi nekatere metabolne motnje (npr. hipoglike-mija, hiponatremija, hipokalcemija ali hipok-sija), povišana telesna temperatura zaradi vnetja, hude okvare možganov ali pa hud tele-sni napor. Epileptični napad lahko povzroči tudi eklampsija (5, 6).

## ZDRAVLJENJE

Zastrupitve z antiepileptiki lahko potekajo precej dramatično: pripravljeni moramo biti na hitro ukrepanje pri pojavu konvulzij, ki so pri tovrstnih zastrupitvah pogoste. Zdravljenje je sicer simptomatsko. Bolniku čimprej vsta-vimo venski kanal, še pred postopki dekon-

taminacije, da imamo možnost hitrega daja-nja zdravil ob pojavu morebitnih konvul-zij. Napravimo dekontaminacijo gastrointe-stinalnega trakta; ponavljajoči odmerki aktiv-nega oglja učinkovito prekinemo enterohe-patični obtok. Izzivanje bruhanja je zaradi možnosti pojava konvulzij in motnje zavesti kontraindicirano.

Pri zastrupitvi s karbamazepinom, z val-projsko kislino, lamotrigiom in s fenitoinom je zaradi možnosti pojava motenj srčnega rit-ma potrebno spremljanje elektrokardiograma (EKG). Pri hudi zastrupitvi s karbamazepi-nom (epileptičnem statusu, neobvladljivih motnjah srčnega ritma) je za pospešitev eli-minacije indicirana hemoperfuzija. Pri zastru-pitvi z valprojsko kislino pri serumski ravni nad 1000 mg/L, ko je presežena vezavna kapa-citeta na proteine, pa se raje poslužujemo hemodialize, ki hkrati korigira tudi acidobaz-ne in elektrolitske motnje. Pri krčih so zdra-vilo prvega izbora benzodiazepini (diazepam, midazolam, lorazepam), v kontinuiranih od-merkih, do prekinitve napadov. Fenobarbital je zdravilo drugega izbora, v kolikor napadov z benzodiazepini ne prekinemo. V primeru refrakternega epileptičnega statusa je potreb-na tudi kontinuirana uporaba fenobarbitala (začetni odmerek 10–15 mg/kg telesne mase v eni uri, nato vzdrževalni odmerek 0,5–1 mg/kg telesne mase/h) ob nadzorovanju srčno-žilnih funkcij. V primeru neuspeha poskusimo še z midazolamom v kontinuirani infuziji; če tudi to zdravljenje ni uspešno, uporabimo i. v. propofol v začetnem odmerku 1–2 mg/kg telesne mase/h in v vzdrževalnem odmerku za kratek čas 2–10 mg/kg telesne mase/h (7, 8). Potrebno je vzdrževati proste dihalne poti in v primeru dihalne stiske bolnika tudi umet-no predihavati; bolnika zavarujemo, da se ob konvulzijah dodatno ne poškoduje. Pri bolni-kih, ki so na trajni protiepileptični zaščiti, kot so npr. valprojska kislina, karbamazepin, spremljamo serumsko raven zdravila in ga po prehodu v terapevtsko območje ponovno uve-demo.

## LITERATURA

1. Olson KR. Poisoning and drug overdose. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
2. Goldfrank LR. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
3. Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. 3rd ed. Ljubljana: Littera Picta. 2005. p. 1444–507.
4. Olson KR, Kearney TE, Dyer JE, et al. Seizures associated with poisoning and drug overdose. *Am J Emerg Med* 1993; 11 (6): 565–8.
5. Delanty N, Vaughan CJ, French JA. Medical causes of seizures. *Lancet* 1998; 352 (9125): 383–90.
6. Devinsky O. The differential diagnosis of seizures and epilepsy. *Semin Neurol* 1990; 10 (4): 321–7.
7. Brent J. Critical care toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby; 2005.
8. Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. *Acta Scand* 1996; 94 (6): 367–77.

Prispelo 22. 10. 2008