

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU ANTIDEPRESIVE TRICICLICE (II).

TRATAMENTUL INTOXICAȚIEI

R. Macovei*, V.A. Voicu*, L. Miclea*, Ileanuța Dănescu*, R. Ciupan*

REZUMAT

Prin articolul de față, autorii prezintă pe larg intoxicația cu antidepressive triciclice (ADT) ocupându-se de tratamentul intoxicației. Prin incidența crescută a acestei intoxicații în ultimii ani, grevată și de o mortalitate semnificativă subiectul preocupă colectivul Catedrei de Toxicologie și Farmacologie Clinică a UMF "Carol Davila" București, în sensul de a face cât mai cunoscute toate aspectele legate de această intoxicație, inclusiv particularități surprinse în cadrul unei experiențe bogate în domeniu.

Cuvinte cheie: antidepressive triciclice (ADT), intoxicație acută, tratament.

Stabilizarea

Stabilizarea se referă la examinarea screening a intoxicatului pentru identificarea măsurilor de prevenire a agravării stării generale. Tratamentul intoxicațiilor acute cu antidepressive triciclice (ADT) impune o acțiune imediată, care trebuie realizată cu cea mai mare rapiditate și eficacitate.

Posibilitatea recuperării complete, rapide și fără sechele a intoxicatului depinde semnificativ de câteva elemente fundamentale:

- rapiditatea și eficiența măsurilor de prim ajutor;
- îngrijirile medicale acordate la domiciliu;
- condițiile de transport și asistență medicală pe durata acestuia.

Intoxicația acută cu ADT are cu atât mai multe șanse să evolueze benign cu cât este tratată mai rapid.

a) Stabilizarea funcției respiratorii

Este prima măsură de resuscitare a intoxicării, având în vedere faptul că funcția cardiovasculară și neuropsihică depind de aceasta. Semnele disfuncției respiratorii sunt:

- dispnee;
- cianoză;
- agitație;
- obnubilare;
- comă.

Măsurile esențiale care se impun constau în eliberarea căilor aeriene superioare, menținerea libertății lor și asistarea ventilatorie.

Ventilația mecanică se realizează prin mijloace diferite, atunci când după eliberarea căilor aeriene nu se obține o revenire la nivel satisfăcător a ventilației spontane, când cianoza tegumentelor și mucoaselor persistă.

Reechilibrarea respiratorie se adresează reducerii hipoxiei și redresării hipercapniei. Presiunea parțială a O_2 în sângele

ABSTRACT

The tricyclic antidepressants poisoning - treatment

The authors are presenting the tricyclic antidepressants poisoning by presenting the treatment. By the big incidence and mortality of this poisoning, the subject is concerning the staff of our department of Clinical Toxicology with the goal to make known the clinical and therapeutical approaches of this poisoning, including the ones based on our rich clinical and therapeutical experience in the field.

Key words: tricyclic antidepressants, acute poisoning, treatment.

arterial trebuie să fie cuprinsă între 79 - 100 mmHg, iar presiunea CO_2 sub 40 mmHg. Pentru realizarea acestor parametri se aplică oxigenoterapia izobară prin:

- sonda de oxigen cu insuflație în rinofaringe (adaptată la pipa Guedel);
- sonda de oxigen cu insuflație în lumenul sondei traheale;
- cort de oxigen;
- sistem de ventilație spontană, în circuit deschis.

În evaluarea corectitudinii măsurilor de stabilizare a funcției respiratorii este primordial conceptul The Deep Picture^R. Acesta presupune cunoașterea încărcării cu oxigen a hemoglobinei efective $pO_2(a)$, a afinității acesteia pentru oxigen - $p50$ și capacitatea ei de a elibera oxigenul către țesuturi - p_x . Acești parametri depind de curba de disociere a oxigenului în sânge. Curba este determinată de o funcție complexă care depinde de pH, DPG, temperatura și dishemoglobinemiile.

Parametrii importanți în evaluarea oxigenării țesuturilor sunt $p50$ și p_x arată cantitatea de oxigen eliberată țesuturilor de sângele arterial. Acești parametri exprimă corectitudinea măsurilor de ventilație luate în cazul intoxicației cu ADT. La acești parametri trebuie asociată și valoarea lactatului care dă informații despre corectitudinea tratamentului aplicat pacientului.

b) stabilizarea funcției cardiovasculare

Reprezintă a doua măsură de resuscitare, extrem de importantă pentru stabilizarea intoxicatului acut.

Substituția volemică este o măsură de mare importanță pentru reechilibrarea hemodinamică a intoxicatului.

Restabilirea volumului circulant se asigură prin administrarea intravenoasă de sânge, plasmă, dacă este cazul, substituenți, soluții cristaloidice și polielectrolitice. În asigurarea căii de administrare este preferabilă cateterizarea unei vene periferice sau centrale.

* Dr. R. Macovei, Prof. Dr. V.A. Voicu, Dr. L. Miclea, Dr. Ileanuța Dănescu, Dr. R. Ciupan - Catedra de Toxicologie și Farmacologie Clinică - U.M.F. "Carol Davila" București

Cantitățile perfuzate și ritmul de administrare al perfuziei se stabilesc în funcție de P.A., P.V.C., puls, Htc, Hb.

Administrarea perfuziilor după criteriile hemodinamice impune măsurarea simultană și repetată a PVC și PA cât și o monitorizare continuă a ECG a intoxicatului.

Substituenții de plasmă (dextranii, derivații de gelatină Haes, albumină umană, derivații de amidon polivinilpirolidonă) sunt frecvent întrebuințați în terapia intensivă de înlocuire volemică. Aceste substanțe măresc volumul circulant cu o cantitate mai mare decât cea perfuzată, prin atragerea în vase a apei interstițiale (plasma expanders) aspect favorabil în privința refacerii volumului dar mai puțin favorabil prin deshidratarea interstițială și implicit celulară.

Sunt folosiți:

- Dextran (70 Macrodex, 40 Rheomacrodex);
- Derivații de gelatină. Produsele cele mai întrebuințate de gelatină sunt: Plasmagel, Physiogel, Haemacel.
- Albumina umană soluție 55 sau 15 - 25% (soluție hipertona) crește presiunea osmotică a plasmei, transferul de lichid interstițial în vase începând de la 15 minute după administrare.
- Haes sol 6% sau 10% (Hidroxi Ethyl Starch) cu activitate coloid oncotică mare;

Vasopresoarele - cu indicații - legate de menținerea temporară a funcției circulatorii pe timpul transportului și până la începerea unui tratament eficace intensiv de refacere volumică. În general, întrebuințarea lor este de necesitate, limitată în timp, concomitentă sau imperios urmată de terapie volemică, oprită când nu este eficientă terapeutic.

Cele mai utilizate vasopresoare sunt:

- Dopamina;
- Dobutamina;
- Noradrenalina;
- Efedrina;
- Isuprel (Isopropiladrenalina).

Evaluarea completă a intoxicatului acut cu ADT

Este importantă și necesară în abordarea corectă a intoxicatului. Poate fi apreciată prin:

- anamneza corectă și riguroasă;
- examenul fizic complet al intoxicatului;
- analizele probelor toxicologice (care confirmă de fapt diagnosticul).

Măsuri pentru scăderea absorbției toxicului

Emeza este indicată în ingestiiile recente de ADT, de până la 4 - 6 h. Se recomandă la pacienții cu conștiință prezentă. Eficiența intervenției este maximă dacă se realizează rapid după ingerarea ADT. Se poate efectua prin stimulare reflexă (iritarea zonelor reflexogene din orofaringe) sau farmacologic.

Farmacologic se recomandă sirop Ipeca în doze de 30 ml cu efect la 15 - 30 min. Doza se repetă dacă vărsătura nu apare în 30 min. de la administrare.

Se mai poate folosi detergent lichid 30 ml apă caldă sau apă caldă cu sare.

Emeza este contraindicată la bolnavii comatoși (în cazul ingestiei de ADT).

Lavajul gastric. Este cea mai eficientă metodă de

decontaminare în cazurile de intoxicație acută prin ingestie. Lavajul gastric poate fi efectuat chiar după mai multe ore de la ingestie. Absența manifestărilor clinice nu este în măsură să ne facă să omitem acest gest dacă avem certitudinea că toxicul a fost ingerat.

Pentru spălătura gastrică se vor respecta următoarele:

- bolnav în decubit în poziție declivă (în jur de 20°), astfel încât eventuala regurgitare pe lângă tub să nu refluxeze în trahee;
- tub Faucher de calibru corespunzător;
- sifonări succesive cu aproximativ 500 ml apă caldă (manevra trebuie repetată până când lichidul de spălătură gastrică este limpede.
- după ultima spălătură se pot administra 500 ml apă cu 4 linguri de cărbune activat.

Lavajul gastric se indică la bolnavii comatoși sau la cei cu convulsii, dar aceștia vor fi în prealabil intubați orotraheal pentru separarea căilor respiratorii și digestive.

Administrarea de cărbune activat cu rol de adsorbție a ADT.

Datorită proprietății ADT de recirculație enterohepatică, cărbunele activat se administrează seriat. Doza de cărbune activat este între 30 - 100 g cu o valoare medie de 50 g.

Administrarea de purgative

Este indicată pentru evacuarea toxicelor din tubul digestiv. Se pot administra 30 g sulfat de sodiu sau 250 ml manitol 20%. Sulfatul de magneziu rămâne însă cel mai uzitat purgativ salin (15 - 20 g sol. 10%). Se mai pot administra Sorbitol 2 g/Kg corp/ doză. Utilizarea purgativelor saline este contraindicată la bolnavii cu insuficiență renală.

Metode de creștere a eliminării toxicului din organism

Administrarea de cărbune activ seriat

ADT sunt bine adsorbite de cărbunele activ. S-a estimat că 4 g de ADT sunt legate de 100 g cărbune activ. O singură doză de 50 g cărbune activ reduce absorbția a 75 g de amitriptilină cu 99% când este dat după 5 minute de la ingestie.

Administrarea cărbunelui trebuie să fie rapidă. Doza uzuală de cărbune este de 30 - 100 g la adulți și de 13 - 30 g la copii (1 - 2 g/kg corp). Cărbunele activ poate fi administrat în amestec cu apă sau cu Sorbitol.

Datorită efectelor anticolinergice de ADT și recirculației entero-hepatice repetarea dozei de cărbune activat se face la 2 - 6 ore. Inhibarea mobilității gastrointestinale și recirculația entero-hepatică face să crească agresivitatea ADT.

În acest fel, cărbunele activat seriat sau repetat la 4 ore datorită mecanismului de adsorbție, poate întrerupe și recirculația enterohepatică.

Cărbunele activ se poate administra ca atare sau asociat cu o soluție catarctică.

Diureza forțată

Diureza forțată grăbește eliminarea toxicului din organism, scurtează durata de evoluție a comei toxice și înlătură pericolul complicațiilor proprii stărilor comatoase. Diureza forțată se bazează pe principiul potrivit căruia creșterea cantității de urină primară și definitivă scurtează timpul de contact al toxicului filtrat cu pereții tubilor renali. Astfel scade reabsorbția pasivă a acestuia și se grăbește eliminarea din organism pe cale renală. Nu este eficientă în

cazul intoxicației cu ADT.

Hemoperfuzia

Hemoperfuzia este o tehnică de circulație extracorporeală în care sângele bolnavului intoxicat este trecut printr-o capsulă (cartus) cu cărbune activ, care are proprietatea de a reține unele substanțe toxice din sânge. În 1973 au fost introduse capsule cu cărbune activ, ale cărui particule erau învelite în acrilhidrogel, care păstrează proprietățile absorbante ale granulelor de cărbune, dar înlătură fenomenele secundare (Chang 1973, Vale 1975, Subțirică 1980 [215], [221], [222]). La cartușele în uz, grosimea învelișului este de 2 - 4 micrometri și reprezintă 2% din greutatea granulatului. Mărimea porilor este de 1000. Cărbunele folosit provine din coji de nuci de cocos și este activat la 1000°C.

Hemoperfuzia este o tehnică superioară datorită eficienței comparabile cu a hemodializei, fără însă a prezenta riscurile și complicațiile acestei tehnici. Tehnica hemoperfuziei este mai simplă și mai ușor de efectuat. Poate fi menținută 8 - 12 ore fără riscuri majore.

Plasmafereza

Afereza este un termen care se aplică procedurii de tratare a sângelui colectat și procesat astfel încât să poată fi înlocuite sau eliminate anumite componente sanguine și să fie reinfuzate componentelor rămase neafectate. Afereza terapeutică include: plasmafereza, leucocitofereza, trombocitofereza, eritrocitofereza și imunoabsorbția.

Proteinele care se găsesc în plasmă pot să lege, prin legături slabe de tipul Van der Waals, substanțele organice care au intrat în compartimentul central. Aceste legături transformă plasma într-un depozit din care aceste substanțe vor fi eliminate timp îndelungat, funcție de caracteristicile farmacodinamice ale acestor substanțe. În plus, fracția liberă circulantă care se depune și în celelalte compartimente farmacocinetice ale organismului, având o valoare dată de echilibrul realizat prin distribuirea substanței organice, nu poate să fie eliminată mai rapid, unde concentrația poate atinge nivele toxice care duc la apariția simptomatologiei de intoxicație acută. Plecând de la aceste considerațiuni farmacocinetice, am cercetat modul de aplicare a metodei plasmaferezei la bolnavii intoxicați cu ADT. Având în vedere că metoda prezintă riscuri majore, subiectul trebuie foarte bine investigat clinic și paraclinic.

Fiziologia plasmaferezei

Scopul tratamentului este îndepărtarea unui factor plasmatic sau toxic, care este considerat ca direct responsabil pentru afecțiunea respectivă. Simpla îndepărtare a unei substanțe, care se află în spațiul intravascular, se poate realiza cu ușurință prin îndepărtarea plasmelor urmată de înlocuirea sa cu alte fluide.

Îndepărtarea unor volume mai mari de plasmă va avea ca rezultat o creștere minimă a diminuării nivelului plasmatic al substanței țintă. Rata de echilibrare a substanței în spațiul intravascular va dicta frecvența de efectuare a plasmaferezei.

Soluții de înlocuire (substituție)

Soluția ideală de înlocuire va fi identică cu plasma pacientului, având în minus substanța pentru care se efectuează plasmafereza. Actual, nu există tehnologia pentru

ca a realiza un asemenea produs.

Plasma proaspătă congelată - PPC

PPC conține toate componentele plasmatice normale în concentrații echivalente celor din plasma proaspătă. De asemenea, PPC este considerată ca un volum - expandir acceptabil în cadrul plasmaferezei. Deoarece PPC poate conține cantități apreciabile de aglutinare anti-A și anti-B, compatibilitatea ABO între donor și acceptor este necesară. Există câteva indicații specifice pentru utilizarea PPC în plasmafereza. Pacienții care au un defect de hemostază preexistent sunt expuși unui risc mai mic dacă diluția tranzitorie a factorilor plasmatice de coagulare indusă de substituția ce urmează plasmaferezei este evitată.

Preparate de albumină umană

Fracțiunea plasmatică proteică este utilizată mult mai puțin frecvent. Soluțiile de albumină și-au câștigat popularitatea în primul rând datorită faptului că nu pot transmite hepatită și deoarece datorită tratării termice prelungite în timpul prelucrării lor nu prezintă de asemenea nici riscul transmiterii altor virusuri.

PPF (fracțiunea plasmatică deproteinizată) conține aproximativ 83% albumină suspendată într-o soluție electrolitică 5%. Proteinele remanente sunt alfa și beta globuline. Acest produs nu prezintă însă superioritate față de albumina 5%.

Alte soluții de substituție

Soluțiile deproteinizate sunt rareori utilizate ca singulare pentru plasmafereza (în SUA). Soluțiile cristaloidice cum ar fi ser fiziologic 0,9% și Ringer lactat, au fost utilizate pe scară largă ca volum - expandiri la pacienții șocați sau arși. Aceste soluții conferă siguranță în administrare, sunt stabile, neimunogenice, nu transmit boli infecțioase și nu sunt costisitoare. Deoarece asigură o presiune coloid-osmotică mai mică decât în cazul soluțiilor proteice, cristaloidii se folosesc în general în raport de 2:1 sau 3:1 cu volumul plasmatic înlăturat. Acest lucru poate conduce la acumulare substanțială de lichid în spațiul interstițial. Coloizii sintetici, adică macromolecule sintetizate de novo sau obținute din surse animale sau vegetale și modificate chimic ulterior, sunt frecvent utilizați pentru a crește volumul plasmatic.

Terapia de susținere

- Este complexă și individualizată.

Presupune în acest context:

- Monitorizare complexă a intoxicatului;
- Tratamentul tulburărilor de ritm;
- Corectarea E.H.E. (echilibrul hidro electrolitic);
- Corectarea echilibrului acido-bazic (corectarea acidozei poate fi realizată cu soluție de bicarbonat de sodiu 1 mEq/kg corp, sol. THAM, sau prin hiperventilație dacă intoxicatul este intubat oro-traheal și ventilat mecanic);
- Tratamentul convulsiilor cu Diazepam, Fenobarbital, sau barbiturice cu durată ultracurtă (Thiopental, Nesdonal etc.);
- Reechilibrare metabolică și calorică;
- Tratamentul complicațiilor (pneumonii,

bronhopneumonii, escare, leziuni sau infecții bucofaringiene, leziuni ale mucoasei nazale, leziuni de decubit produse de pipa Guedel, sonda de intubație orotraheale sau sonda nazogastrică);

- Nursing-ul element important al îngrijirii intoxicațiilor reprezintă în acest context o măsură primordială care duce la recuperarea completă a intoxicațiilor;
- Evaluare psihiatrică;

Similar cu tratamentul efectuat în clinica de toxicologie este și tratamentul efectuat în lume. Tratament specific sau antidot nu există.

Noile concepții privind tratamentul cu ADT se referă la: infuzia de proteine care leagă ADT (acid α_1 glicoproteic - AAG), tratament cu fragmente de anticorpi specifici (Fab), suport mecanic al circulației pe perioada intoxicației (pompa cu balon intraaortic, membrane extracorporeale pentru oxigenare).

antidepressant overdose. *Am. J. Emerg. Med.* 1993; 11 (4), 336 - 341

5. Voicu V.A., Subțirică E., Ionică M., Ionescu-Stoian A., Florea V.: Sistem de informare toxicologică computerizată. *Rev. Rom. Anestezie Terapie Intensivă*, 1993; 1: 1: 914

6. Voicu V.A., Macovei R., Subțirică E.: Conduita medicală în intoxicațiile acute exogene (I). Stabilizarea și decontaminarea *Terapeutică* 1994; 1, 1: 33 - 37

7. Voicu V.A., Macovei R., Subțirică E., Miclea L.: Conduita medicală în intoxicațiile acute exogene (II). Evaluarea completă a intoxicatului acut. *Terapeutică* 1994; 1, 2: 65-70

8. Voicu V.A., Macovei R., Subțirică E., Miclea L.: Conduita medicală în intoxicațiile acute exogene (III). Antidotismul. *Terapeutică* 1994; 1, 3: 85-88

9. Voicu V.A., Macovei R. și alții: Considerațiuni privind intoxicația acută cu antidepressive triciclice. *Congresul Național de Toxicologie Clinică 13 - 15 noiembrie 1996, București*

10. Voicu V.A., Ardeleanu, D., Macovei R., Ionică M.: Consideration regarding tricyclic antidepressants cardiovascular toxicity, *EAPCCT Scientific Meeting - July, 2 - 5, 1997, Oslo*

11. Voicu V.A.: Toxicologie clinică, *Ed. Albatros, București*, 1997; 85 - 89

12. Voicu V.A., Macovei R., Ionică M.: Tratamentul prin plasmafereză în intoxicațiile acute cu unele substanțe chimice. *Revista Terapeutică și Toxicologie Clinică, vol. II, nr. 4, decembrie 1998*

13. Voicu V.A., Macovei R., Miclea L.: Ghid de Toxicologie Clinică, *Ed. Medicală, Amaltea, București*, 1999

BIBLIOGRAFIE

1. Ellenhorn's *Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning - second edition - Williams & Wilkins*, 199, 615 - 651)

2. Glassman A.H., Preud'homme X.A.: Review of cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants, *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54 Suppl.: 16 - 22

3. Gossel Th. A., Douglas Bricker J.: Principles of Clinical Toxicology, *Raven Press*, 1994

4. Hoffman, J.R. et al.: Effect of hypertonic sodium bicarbonate in the treatment of moderate-to-severe cyclic