

JAN MAGDALAN^{1, 2}

Ostre zatrucie fenspirydem – opis pięciu przypadków

Acute Fenspiride Intoxication – Report of Five Cases

¹ Oddział Ostrych Zatruc Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Farmakologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Fenspiryd jest niesteroidowym lekiem wykazującym działanie przeciwzapalne, ponadto zmniejsza wydzielanie w drzewie oskrzelowym i przeciwdziała skurczowi oskrzeli. Jest szeroko stosowany jako lek wspomagający w terapii ostrych i przewlekłych schorzeń dróg oddechowych, miąższu płucnego oraz w leczeniu zapalenia ucha środkowego. W artykule przedstawiono przebieg kliniczny 5 przypadków ostrego zatrucia fenspirydem u chorych leczonych na Oddziale Ostrych Zatruc Szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu. Ostre zatrucie fenspirydem może objawiać się zarówno zaburzeniami układu nerwowego, jak i sercowo-naczyniowego. We wszystkich przedstawionych przypadkach obserwowano cechy zespołu antycholinergicznego (tachykardię, suchość błon śluzowych i rozszerzenie źrenic). W jednym przypadku zanotowano niedociśnienie tętnicze, a w dwóch przypadkach halucynacje. Niedociśnienie tętnicze było spowodowane najprawdopodobniej blokowaniem przez fenspiryd receptorów adrenergicznych α_1 . W drugim przypadku wystąpiły zaburzenia widzenia (*chromatopsia*). We wszystkich przypadkach leczenie objawowe (płyny infuzyjne, antagonisty receptora β -adrenergicznego, sedacja) było skuteczne i szybko znosiło objawy zatrucia. Biorąc pod uwagę popularność fenspirydu i jego częste stosowanie, można spodziewać się wzrostu częstości zatruc tym lekiem (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 4, 853–856).

Słowa kluczowe: fenspiryd, ostre zatrucie.

Abstract

Fenspiride is a nonsteroidal drug with anti-inflammatory, anti-secretory and anti-bronchoconstrictor properties. Fenspiride is widely used as an adjuvant in the treatment of acute and chronic inflammation of the airways, pulmonary parenchyma and otitis media. This paper describes the clinical course of five acute fenspiride poisonings in the material of the Acute Intoxication Unit of T. Marciniak Hospital in Wrocław. Acute intoxication with this agent may result in both neurologic and cardiovascular dysfunction. In all cases symptoms of anticholinergic toxidrom (tachycardia, dry mucous membranes, and mydriasis) were observed. In one case arterial hypotonia and in two cases hallucinations were noted. Arterial hypotonia was probably caused by inhibition of α_1 adrenergic receptors. In the case no. 2 visual disturbances (*chromatopsia*) were noted. In all cases of fenspiride intoxication the symptomatic treatment (infusion fluids, β -blocker, pharmacological sedation) was sufficient and resulted in fast receding of poisoning symptoms. Considering the increase in fenspiride prescriptions the number of cases of fenspiride intoxications may be expected to increase (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 4, 853–856).

Key words: fenspiride, acute intoxication.

Fenspiryd jest stosowany w leczeniu ostrych i przewlekłych stanów zapalnych górnych i dolnych dróg oddechowych, a także w leczeniu zapalenia ucha środkowego [1] oraz w terapii stanów spastycznych oskrzeli [2, 3]. Wykazuje działanie przeciwzapalne i przeciwalergiczne. Hamuje reakcję zapalną na różnych etapach; blokując fosfolipazę A_2 , zmniejsza syntezę prostaglandyn i leukotrienów, hamuje uwalnianie wolnych rodników,

blokuje także receptory histaminowe H_1 i adrenergiczne α_1 . W stanach zapalnych oskrzeli poprawia transport śluzówkowo-rzęskowy, zmniejsza skurcz oskrzeli i działa przeciwkaszlowo [4–6]. Z przewodu pokarmowego wchłania się w 90%, osiągając maksymalne stężenie w surowicy po 6 godzinach. Biologiczny okres półtrwania fenspirydu wynosi 14–16 godz. [7]. W Polsce jest dostępny preparat Eurespal w postaci syropu i ta-

bletek powlekanych zawierających 80 mg fenspirydu.

Piśmiennictwo dotyczące zatruc fenspirydem u ludzi jest bardzo skromne; prawdopodobnie do tychczas opublikowano tylko jeden artykuł opisujący zatrucie fenspirydem u 2 młodych kobiet [8]. Można przypuszczać, że częstość zatruc tym lekiem będzie się zwiększać, ponieważ fenspiryd jest lekiem często stosowanym, zwłaszcza w ambulatoryjnym leczeniu pediatrycznym.

W artykule przedstawiono obraz kliniczny 5 przypadków zatrucia fenspirydem u pacjentów leczonych na Oddziale Ostrych Zatruc Szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu.

Opis przypadków

Przypadek 1

M. S., kobieta, lat 18 (nr historii choroby 17608/2000), została przyjęta na oddział 4 godziny po zażyciu 19 tabletek Eurespalu (1520 mg fenspirydu). Powodem próby samobójczej był konflikt uczuciowy. Chora zgłaszała zawroty głowy i uczucie szybkiego bicia serca. Podczas badania lekarskiego z odchyleniem od stanu prawidłowego stwierdzono jedynie znaczne poszerzenie źrenic, suchość śluzówek i przyspieszoną akcję serca (110/min). Podano płyny infuzyjne. Po 4 godzinach objawy zatrucia ustąpiły. W drugiej dobie hospitalizacji pacjentka została wypisana do domu pod opieką rodziców. Zalecono kontakt z poradnią zdrowia psychicznego.

Przypadek 2

G. P., mężczyzna, lat 17 (nr historii choroby 13763/2001), został przywieziony do izby przyjęć przez pogotowie ratunkowe. Podawał, że przed 12 godzinami zażył w celach samobójczych 10 tabletek Eurespalu (800 mg fenspirydu). Powodem próby samobójczej były niepowodzenia w szkole. W chwili przyjęcia chory zgłaszał osłabienie, zaburzenia równowagi oraz widzenia – widzenie żółto-różowe. W izbie przyjęć zasnął. Stwierdzono przyspieszoną akcję serca (115/min) oraz obniżenie ciśnienia tętniczego do 80/60 mm Hg. Po podaniu płynów infuzyjnych, w tym dekstranu, szybko ustąpiło niedociśnienie tętnicze i tachykardia, a po 4 godzinach ustąpiły zaburzenia widzenia. Konsultujący psychiatrę stwierdził u pacjenta zaburzenia emocji i zachowania w okresie adolescencji i zalecił podjęcie leczenia na dziennym oddziale psychiatrycznym dla młodzieży.

Przypadek 3

J. R., mężczyzna, lat 18 (nr historii choroby 17812/2002), zgłosił się do izby przyjęć po około 7 godzinach od zażycia 10 tabletek Eurespalu (800 mg fenspirydu) i kilku tabletek Unidox Solutab (doksycyklina). Skarżył się na niepokój i uczucie kołatania serca. Badając chorego, stwierdzono rozszerzenie źrenic, suchość śluzówek i znacznie przyspieszoną akcję serca (150/min) przy prawidłowym ciśnieniu tętniczym (120/75 mm Hg). Pacjent otrzymał doustnie jednorazowo 10 mg propranololu oraz płyny infuzyjne, co spowodowało szybkie ustąpienie tachykardii. Osłabienie utrzymywało się jeszcze w drugiej dobie hospitalizacji. Badający pacjenta psychiatrę stwierdził, że powodem próby samobójczej były zaburzenia afektywne w okresie adolescencji i zalecił leczenie w ośrodku psychoterapii dziecięcej i młodzieżowej.

Przypadek 4

M. L., lat 16 (nr historii choroby 17755/2002), uczennica szkoły specjalnej w wywiadzie podała, że około 24 godziny wcześniej zażyła w celach samobójczych 20 tabletek amoksycyliny po 570 mg oraz 15 tabletek Eurespalu (1200 mg fenspirydu). Leki należały do brata pacjentki. W chwili przyjęcia chora była niespokojna, miała halucynacje wzrokowe (widziała postacie ludzkie i zwierzęta). Stwierdzono tachykardię (110/min) i suchość śluzówek. Doraźnie zlecono 10 mg diazepam dożylnie, po czym podawano płyny infuzyjne. Po 6 godzinach hospitalizacji objawy zatrucia ustąpiły. Konsultujący pacjentkę psychiatrę rozpoznał zaburzenia adaptacyjne i zalecił psychoterapię w warunkach ambulatoryjnych.

Przypadek 5

J. B., kobieta, lat 24 (historia choroby 15460/2003) około 5 godzin przed przybyciem na oddział zażyła w celach samobójczych 30 tabletek Eurespalu (2400 mg fenspirydu), 10 tabletek Rulidu (1 g roksytromycyny), 10 tabletek Cecloru MR (5 g cefakloru), 20 tabletek Deflegminu (600 mg ambroksolu), 10 tabletek Bactrimu forte (8 g sulfametoksazolu i 1,6 g trimetoprymu) oraz 20 tabletek witaminy PP (1 g nikotynamidu). W chwili przyjęcia pacjentka była senna, spowolniona, miała halucynacje wzrokowe. Stwierdzano niewielką tachykardię (95/min), poszerzenie źrenic i suchość śluzówek. Zlecono jedynie płyny infuzyjne. Objawy zatrucia minęły w ciągu 4 godzin. W drugiej dobie hospitalizacji chora skarżyła się na poble-

wania w jamie brzusznej i nudności, które ustąpiły po podaniu Spazmalgonu. Psychiatra stwierdził, że powodem próby samobójczej była płytka reakcja sytuacyjna i zalecił leczenie w poradni zdrowia psychicznego.

Omówienie

W pięciu przedstawionych przypadkach zatrucie fenspirydem dotyczyło młodych osób i miało charakter samobójczy. We wszystkich przypadkach pojawiły się cechy tzw. zespołu antycholinergicznego (rozszerzenie źrenic, suchość śluzówek, tachykardia) [9]. Być może związane było to z wpływem fenspirydu na receptory muskarynowe. Wiadomo bowiem, że fenspiryd wykazuje cechy leku przeciwhistaminowego I generacji. Leki takie, nawet stosowane w dawkach terapeutycznych, nie blokują wyłącznie receptorów histaminowych H_1 , lecz także wpływają na receptory muskarynowe, poza tym przenikają do ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.), działając sedatywnie i dlatego uważa się, że prawdopodobnie fenspiryd współoddziałuje z jednocześnie zażyтыми ksenobiotykami, np. alkoholem, opioidami, lekami uspokajającymi lub inhibitorami monoaminooksydazy [10]. Najsilniejszy wpływ fenspirydu na o.u.n. obserwowano w przypadkach 2, 4 i 5. W przypadkach 4 i 5 pojawiły się halucynacje, co również należy do objawów zespołu antycholinergicznego. W tych przypadkach oprócz fenspirydu zażyto też inne leki, lecz żaden z nich nie mógł wywołać objawów pochodzących z o.u.n. Bardzo ciekawy objaw zatrucia – widzenie żółto-różowe – stwierdzono w drugim przypadku. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat podobnego objawu po przedawkowaniu fenspirydu ani po stosowaniu dawek terapeutycznych tego leku. Zaburzenia widzenia pod postacią postrzegania otoczenia w jednym kolorze (*chromatopsia*) są dość rzadkim objawem zatrucia ksenobiotykami, dotychczas opisywanym przede wszystkim w zatruciu glikozydami nasercowymi [11] lub tojadem mocnym [12]. W drugim przypadku obserwowano

także niedociśnienie tętnicze. Zapewne wynikało ono z blokowania przez fenspiryd receptorów adrenergicznych α_1 i było także opisywane przez innych autorów [8]. Wpływ fenspirydu na autonomiczny układ nerwowy jest złożony i dotyczy części współczulnej oraz przywspółczulnej [13]. W badaniach doświadczalnych na psach wykazano, że fenspiryd zwiększa częstość akcji serca, zmniejsza natomiast częstość oddechów, jednocześnie zwiększając ich amplitudę. Wykazano również, że fenspiryd wpływa depresyjnie na o.u.n., działając sedatywnie i zmniejszając napięcie mięśniowe [13].

We wszystkich przedstawionych przypadkach objawy zatrucia fenspirydem występowały już w chwili przyjmowania chorych na oddział, a czas od zażycia leku był dość długi (4–24 godz.) i dlatego u żadnego pacjenta nie wykonano płukania żołądka, co jest zgodne z obowiązującymi zaleceniami [14]. U wszystkich chorych zatrucie przebiegało łagodnie, wyniki podstawowych badań laboratoryjnych były prawidłowe, nie obserwowano powikłań zatrucia. Stosowano leczenie objawowe polegające na zwalczaniu niedociśnienia tętniczego (przypadek 2), zwalnianiu propranololem przyspieszonej akcji serca (przypadek 3) i opanowaniu pobudzenia za pomocą diazepamu (przypadek 4). U pozostałych pacjentów postępowanie lekarskie ograniczono do obserwacji i podawania płynów infuzyjnych (przypadek 1 i 5).

W żadnym z opisywanych przypadków nie oznaczano fenspirydu w próbkach biologicznych. Co prawda fenspiryd może być wykryty w surowicy i w moczu za pomocą metod chromatograficznych i spektrofotometrycznych [15, 16], jednak oznaczanie tego leku nie należy do rutynowych badań wykonywanych w ośrodkach toksykologicznych.

Fenspiryd charakteryzuje się dużym współczynnikiem terapeutycznym, należy jednak pamiętać, że zatrucie tym lekiem może spowodować wystąpienie groźnych objawów klinicznych, takich jak hipotonia tętnicza i zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego pod postacią halucynacji i/lub pobudzenia.

Piśmiennictwo

- [1] **Levina IV, Lutchikhin LA, Krasiuk AA:** Eurespal effectiveness in exsudative otitis media. Vestnik Otolaringologii 2003, 4, 48–50.
- [2] **Melloni B:** Bronchial inflammation during chronic bronchitis, importance of fenspiride. Presse Medicale 2002, 31, 11–15.
- [3] **Lirsac B, Benezet O, Dansin E, Nouvet G, Stach B, Voisin C:** Evaluation and symptomatic treatment of surinfectious exacerbations of COPD: preliminary study of antibiotic treatment combined with fenspiride (Pneumorel 80 mg) versus placebo. Rev Pneumol Clin 2000, 56, 17–24.
- [4] **Laude EA, Bee D, Crambes O, Howard P:** Antitussive and antibronchoconstriction actions of fenspiride in guinea-pigs. Eur Resp J 1995, 8, 1699–1704.

- [5] **Quartulli A, Pinelli E, Broue-Chabbert A, Gossart S, Girard V, Pipy B:** Fenspiride inhibits histamine-induced responses in a lung epithelial cell line. *Eur J Pharmacol* 1998, 348, 297–304.
- [6] **Rognoni A, Marchini A, Piacenza G, Paracchini S:** Effect of 8-N-phenethyl-1-oxa-2-oxo-3,8-diazospiro(4, 5)decane hydrochloride (decaspiride) on histamine receptors. *Boll Chim Farm* 1978, 117, 397–401.
- [7] **Montes B, Catalan M, Rocas A, Jeanniot JP, Honorato JM:** Single dose pharmacokinetics of fenspiride hydrochloride: phase I clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1993, 45, 169–172.
- [8] **Chodorowski Z, Sein Anand J, Korolkiewicz R:** Ostre zatrucie fenspirydem. *Przegl Lek* 2004, 61, 435–436.
- [9] **O'Neil Davies C, Wax PM:** Focused Physical Examination/Toxidromes. In: *Clinical Toxicology*. Eds.: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T, WB Saunders Company, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto 2001, 1st ed., 21–33.
- [10] **Tarchalska-Kryńska B:** Histamina. Leki przeciwhistaminowe i przeciwalergiczne. W: *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Red.: Kostowski W, PZWL, Warszawa 1998, wyd. I, 209–223.
- [11] **Linden CH:** Digitalis Glycosides. In: *Clinical Toxicology*. Eds.: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T, WB Saunders Company, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto 2001, 1st ed., 379–390.
- [12] **Henneberg M:** Rośliny działające toksycznie na ośrodek oddechowy i układ krążenia. W: *Zatrucia roślinami wyższymi i grzybami*. Red.: Henneberg M, Skrzydlewska E, PZWL, Warszawa 1984, wyd. I, 210–232.
- [13] **Sardi B, Pesce E, Piacenza G:** Acute intravenous toxicity of decaspiride in the dog. *Boll Chim Farm* 1978, 117, 343–347.
- [14] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologist. Position Statements: Gut Decontamination. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997, 35, 695–762.
- [15] **Sauveur C, Baune A, Vergnes N, Jeanniot JP:** The determination of fenspiride in human plasma and urine by liquid chromatography with electrochemical or ultraviolet detection. *J Pharmaceut Biomed Anal* 1989, 7, 1799–1804.
- [16] **Dumasia MC, Houghton E, Hyde W, Greulich D, Nelson T, Peterson J:** Detection of fenspiride and identification of *in vivo* metabolites in horse body fluids by capillary gas chromatography-mass spectrometry: administration, biotransformation and urinary excretion after a single oral dose. *J Chromatogr* 2002, 767, 131–144.

Adres do korespondencji:

Jan Magdalan
Katedra i Zakład Farmakologii AM
ul. J. Mikulicza-Radeckiego 2
50-345 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.12.2004 r.

Po recenzji: 4.01.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 10.01.2005 r.

Received: 14.12.2004

Revised: 4.01.2005

Accepted: 10.01.2005