

Akutte forgiftninger med chlorprothixen *)

Jørgen Ravn



Litteraturen siden chlorprothixen kom på markedet i 1959 er gennemgået, i alt 801 publikationer, og i denne fandtes 19 omfattende 21 patienter med akut forgiftning, hvoraf 6 børn, der alle overlevede. Det var indtaget mellem 500 mg og til 10000 mg. 2 patienter døde. Begge havde indtaget meget store doser. Forgiftningssymptomerne, der ligner de, der ses ved forgiftninger med andre neuroleptika, gennemgås.

I publikationen: "20 års erfaring med chlorprothixen" (9), hvor der blev gennemgået 801 publikationer, anførtes det, at spørgsmålet om de akutte forgiftninger ville blive behandlet i et særligt arbejde. Det er dette, der nu foreligger.

Lingjærde (8) anfører, at i lighed med andre neuroleptika har chlorprothixen lav akut toxicitet, men alvorlige intoxicationer kan opstå efter indtagelse af 2000 mg (hos voksne, væsentlig mindre hos børn). Forfatteren anfører, at patienter har overlevet doser på 10 gr. Intoxicationsbilledet er præget af koma, respirationssvækkelse og krampetendens, og der er også fare for akut nyrebeskadigelse.

Kliniske rapporter

Der var 25 publikationer vedrørende akutte forgiftninger i den ovenfor omtalte oversigt, men ved nærmere analyse er der udskudt 6, da der dels var for få data, dels var chlorprothixenet indtaget sammen med andre stoffer, og man ville have "rene" tilfælde i bearbejdelsen. De resterende 19 publikationer omfatter 21 patienter. Af disse er 2 døde. I tabel 1 ses en oversigt over køns- og aldersfordelingen. Der var 6 børn. De fleste af patienterne lå i aldersgruppen 20-49 år. Ser man væk fra børnene, var der dobbelt så mange kvinder som mænd.

*) Jeg takker Lundbeck & Co., København, EDB-afdeling, for værdifuld hjælp.

Akutte forgiftninger med chhlorprothixen

Tabel 1. Køns- og aldersfordeling

	<5	5-19	20-49	≥50	Uoplyst	Total	Gnst.
♂	5		4	1		10	18.5
♀	1		6	2	1	10	36.3
Uoplyst			1			1	31.0
Total	6		11	3	1	21	27.2

I tabel 2 ses en oversigt over alderen i forhold til doserne. Man ser, at de fleste doser har været over 2000 mg. Det har altså drejet sig om alvorlige forgiftninger i henhold til *Lingjærde*. Den højeste dosis lå på 11.6 gr.

Tilfældet er meddelt af *Tuomi & Jokinen* (10). Det drejede sig om en 21-årig skizofren, der en måned efter udskrivningen til ambulans behandling tog den meget store dose. Han kom hurtigt til behandling, der gik antagelig noget over to timer. Ved indlæggelsen var han soporøs, men blev senere comatøs. Der kom krampeanfald, som behandlede med fenemal i.m., senere etybenztropin. Der observeredes miosis, takykardi, hypotoni, oliguri, men respiration og hjerteaktion var hele tiden normal. Efter 36 timer begyndte patienten at vågne, og da han da var urolig, fik han diazepam. Efter 4 døgn var patienten ude af forgiftningen. Udover det nævnte fik patienten 5% glukoseopløsning i drop, senere NaCl-glukose, da der var lette tegn på acidose. Temperaturen steg til 38,1°, hvorfor der blev givet kloramfenikol.

Tabel 2. Krydstabellering alder/dosis

	< 5	5-19	20-49	≥ 50	Uoplyst	Ialt
< 500	4					4
500-999					1	1
1000-1999	1		1			2
2000-4999			7			7
> 5000			2	3		5
Uoplyst	1		1			2
Ialt	6		11	3	1	21

Der var som omtalt 6 børn i materialet. I tabel 3 ses en oversigt over deres alder, de doser, der var taget og forgiftningernes varighed.

I tabel 1 ses, at der var flest drenge. Man bemærker i øvrigt, at et 3-årigt barn havde overlevet en dose på 1000 mg. Ingen af børnene døde.

Tabel 3. Forgiftningens varighed

År	Dosis i mg	Dager
2	130	4
2	250	1
2	ukendt	2
3	300	2
3	1000	5
4	300	1

Tabel 4. Forgiftnings-symptomer

Desorienteret	1	Oliguri	2
Apati	1	Hypouræmi	1
Døsighed	4	Proteinuri	1
Somnolens	1	Hæmaturi	1
Præcoma	7	Forbigående nyre-	
Coma	11	insufficiens	1
Temperaturforhøjelse	3	Forhøjet SPG-transaminase	2
Temperaturfald	1	Leucocytose	1
Babinski	3	Relativ lymfocytose	1
Ataxi	1	Bronchopneumoni	2
Muskelhypotoni	2	Hallucinationer	1
Dystone anfald	2	EKG-forandringer	2
Larynxspasme	1	Grenblok	3
Miosis	4	Sinusarytmi	1
Krampeanfald	9	Sinustakykardi	1
Stigende respirations-		Takykardi	6
frekvens	1	Blodtryksfald	3
Overfladisk respiration	1	Kredsløbssvigt	1
Cyanose	1	Hjertestop	1
Involuntær urinafgang	1		

I tabel 4 er der opført alle symptomer, der er anført i de forskellige publikationer. Man ser, at det er et ret broget billede. Det er bevidsthedsforstyrrelserne, der dominerer og krampeanfaldene, men det undrer, at der ikke er noteret flere patienter med takykardi end 7. Der er forholdsvis få EKG-forandringer. Hos 2 patienter er der iagttaget leverpåvirkninger, og 6 gange har man kunnet notere nefrologiske påvirkninger.

2 af patienterne har udvist extrapyramidale symptomer i retning af dystone anfald. Begge var børn.

I tabel 5 ser man en samlet oversigt over forgiftningssymptomernes varighed. man bemærker, at de fleste forgiftninger hos de overlevende overstås på 2-3 døgn.

Tabel 5. Symptomernes Varighed

Varighed (døgn)	Antall ptt.	Deraf døde
1	5	1
2-3	8	1
4-5	4	
> 5	3	
Uoplyst	1	
I alt	21	

De to døde patienter skal nærmere beskrives.

Freundt, Eberhardt & Liebaldd (5) har offentliggjort en dødeligt forløbende forgiftning. En 42-årig kvinde blev fundet i dyb coma. Hun havde tydelig muskelhypotoni og der kom status epilepticus. Hun døde 20 timer efter indlæggelsen, trods intensiv stimulation og indgift af druesukkeropløsning i.v. Mængden af indtaget chlorprothixen var ubekendt, men ved autopsien fandtes chlorprothixen og dets metaboliter i urinen, og i maveindholdet var der 332 mg chlorprothixen, men ikke andre medikamenter. Da maveindholdet af chlorprothixen var så stort, sluttede forfatterne, at individet måtte have indtaget en meget stor mængde chlorprothixen. Ved autopsien fandtes i øvrigt udtalt hjerneødem, især i hjernestammen. Denne sygehistorie og autopsibeskrivelse er også året efter offentliggjort af *Liebaldd* (7). Det fremgår, at det drejede sig om en skizofren, indlagt patient. Hun døde 20 timer efter, at hun kunne have taget chlorprothixenet. Dødsårsagen angives at have været kredsløbssvigt. Udover det tidligere nævnte autopsifund, beskrives der ødem i alle indre organer.

Berg & Enger (3) har offentliggjort en anden dødelig forløbende chlorprothixenforgiftning. En 54-årig psykotisk kvinde havde taget 10.000 mg, og hun var ved indlæggelsen soporøs, urolig og med krampetendens. Hun reagerede med stærk uro ved berøring. EKG viste grenbok. Dagen efter var der feber, men patienten var mere vågen og tilstanden virkede tilfredsstillende, men pludselig kom der hjertestop og patienten døde trods genoplivningsforsøg.

Bortset fra de 6 børn har det i alle de andre tilfælde drejet sig om suicidier eller suidalforsøg.

Behandlingerne af forgiftningerne, hvor disse er omtalt, har været de almindelig brugte intoxicationsbehandlinger.

Oversigt

I *Ehlers's* (4) oversigt over forgiftninger med psykofarmaka og barbituratfrie hypnotika behandlet på forgiftningscentralen på Bispebjerg hospital i København i årene 1959-1962 meddeler forfatteren bl.a. 26 patienter med chlorprothixenforgiftninger, men de 5 af disse havde dog også indtaget andre præparater, der dominerede forgiftningsbilledet. En patient, der havde taget 6 gr. chlorprothixen alene, døde i status

epilepticus med larynxspasmer og respirationsstop. De øvrige patienter havde i gennemsnit indtaget 1000 mg chlorprothixen. Flertallet blev blot dødsige, men 6 blev comatøse og hos 5 kom der krampeanfald. Der blev ikke iagttaget indvirkning på puls eller blodtryk. Der blev observeret forbigående neurologiske symptomer som anisochori og positiv Babinski hos 3 patienter. Der er ikke beskrevet symptomer iøvrigt.

Meddelelser fra retsmedicinske institutter

H. Christensen (2) har offentliggjort et arbejde omfattende 12 personer indbragt som døde på det retsmedicinske institut i København i årene januar 1971 til januar 1973 med chlorprothixenforgiftninger eller blandingsintoxikationer, hvoraf chlorprothixen var en bestanddel.

I 3 tilfælde fandtes der ingen oplysninger om den mængde chlorprothixen, der var indtaget, men stoffet var påvist i ligene. 5 tilfælde var "rene". De 3 havde indtaget 2500 mg chlorprothixen, en 3000 mg og en 4000 mg. 2 havde taget henholdsvis 1500 og 5000 mg, men begge sammen med 2500 mg amitriptylin. 2 havde taget henholdsvis 1400 og 2500 mg chlorprothixen, men sammen med barbiturat i doser på henholdsvis 3 og 4 gr.

Der er ikke oplyst noget om hjerneautopsi, da arbejdet kun drejede sig om indholdet af chlorprothixen og dets metaboliter i blod, lever og urin ved dødelige forgiftninger.

Fra Helsingfors retsmedicinske Institut foreligger en opgørelse vedrørende intoxicationsdødsfald af *Karlsson & Korte* (6). De angiver antallet af døde af chlorprothixenforgiftninger i årene 1965–1975 til 55, men der anføres intet om doser, køn eller alder, men det opgives, at i 40% af forgiftningerne var disse kompliceret med alkohol. Fordelingen ses på tabel 6.

Tabel 6. *Forgiftninger i finsk materiale*

År	1968	1970	1972	1974	1975
Antal	5	9	14	21	6

I en anden opgørelse fra hele Finland for året 1976 af *Alha, Karlsson & Koskinen* (1) var der 5 dødelige forgiftninger med chlorprothixen og 7, hvor der foruden dette stof var indtaget andre præparater. I dette materiale, hvor der heller ikke er oplysninger om doserne, køn eller alder var de 60 % kompliceret med alkohol.

Diskussion

I de 20 år, som i første del af litteraturoversigten om chlorprothixen omfattende 567 publikationer, var der kun 25 med akutte chlorprothixen-forgiftninger, og af disse var kun de 19 egnede til talmæssig bearbejdelse. Der har sikkert været flere forgiftninger, men det er vel kun de alvorlige forgiftninger, hvor patienterne har indtaget store doser, og de, der døde, der er blevet offentliggjorte. En enkelt patient har taget en dose, der nærmest må betegnes som værende terapeutisk, nemlig 500 mg, men som er offentliggjort som en forgiftning. Patienten, der havde taget 11,6 gr., overlevede, men kom også til behandling godt to timer efter indtagelsen af den meget store dose chlorprothixen.

Der er to dødsfald i det registrerede materiale og i et oversigtsmateriale. Alle 3 havde indtaget store doser.

Som omtalt er det bevidsthedsforstyrrelserne og krampeanfald, der dominerer forgiftningsbilledet.

To af de døde, der er offentliggjort fra det danske retsmedicinske institut, havde kun taget små doser chlorprothixen, nemlig 1500 og 1400 mg, men de havde samtidig indtaget henholdsvis amitriptylin (2500 mg) og barbiturat (4 gr.), og det er sikkert disse to præparater, der har været en medvirkende årsag til dødsfaldene.

De mange dødsfald i de finske retsmedicinske materialer forundrer en, men der mangler alt for mange data til, at man kan udtale sig om, hvorfor der har været så mange dødsfald. Man ved f. eks. ikke hvor mange børn, der har været i materialerne, men det er oplyst, at i det ene materiale var forgiftningerne kompliceret med alkohol i 40%, og i det andet i 60% af tilfældene. Det er en kendt sag, at alkohol virker tydeligt potenserende på chlorprothixenets effekt.

Man mener at kunne hævde, at chlorprothixenet i forgiftningsmæssig henseende er af samme karakter som neuroleptika i almindelighed, hvilket vil sige, at der skal relativ store doser til at fremkalde alvorlige forgiftninger, men disse kan blive farlige, når det drejer sig om blandingsforgiftninger.

Resumé

Der omtales et materiale af akutte chlorprothixenforgiftninger indsamlet fra litteraturen strækkende sig over årene 1959 til 1978 og et oversigtsmateriale fra forgiftningscentralen i København. Desuden omtales et dansk og to finske retsmedicinske materialer.

Man konkluderer, at chlorprothixenforgiftninger ligner andre neuroleptikaforgiftninger.

Litteratur

- Alha, A., M. Karlsson & L. Koskinen:* Förgiftningar med dödlig utgång i Finland 1966–76. Nord. Med. (1978): 93, 33–36.
- Christensen, H.:* Chlorprothixene and its metabolites in blood, liver and urine from fatal poisoning. Acta pharmacolog. et toxicol. (1974): 34, 15–16.
- Berg, K.J. & Enger, E.:* Behandling af sovemiddelforgiftninger. Tidsskr. norske Lægeforen. (1962): 87, 941–948.
- Ehlers, H.:* Poisoning with psychopharmaca and barbituratefree hypnotics. Danish Med. Bull. (1963): 10, 117–121.
- Freundt, K.J., H. Eberhardt & C. Liebaltd:* Tödliche Vergiftung mit Chlorprothixen. Deutsche Zeitschr. gericht. Med. (1963): 54, 297–303.
- Karlsson, M. & T. Korte:* Poisoning in Finland during the last decade. Proceedings sixth scand. meeting forensic. med. June 16.–18. 1976. Helsinki 1977, 150–153.
- Liebaltd, G.:* Suicid mit Chlorprothixen. Arzneimittel. Forsch. (1964): 14, 596–598.
- Lingjærde, O.:* Psykofarmaka. Oslo, 1976, 130–132.
- Ravn, J., H. Jørgensen & A. Scharff:* 20 års erfaring med chlorprothixen.
- J. Ravn, A. Schaft och O. Odskov:* "20 Jahre Erfahrungen mit Chlorprothixen" Pharmakopsychiatrie 1980: 13. 34–40.
- Foredrag på Skandinavisk Selskab for Psykofarmakologis Møde i København, 22.–23. marts 1979. I trykken i Nord. psykiat. Tidsskr.
- Tuomi, E. & A.-L. Jokinen:* Suicidalforsök med stor dos av klorprothixen. Nord. psykiat. Tidsskr. (1969): 23, 501–503.

Yderligere oplysning om litteraturen kan fås ved henvendelse til forfatteren:

Dr. med. *J. Ravn*,
Indre Ringvej 23^{II},
DK-7000 Fredericia.