

Heléne Salmonson, apotekare

Jonas Höjer, docent, överläkare; båda Giftinformationscentralen, Stockholm (jonas.hojer@apoteket.se)

Pierre Sundin, specialistläkare, anestesi- och intensivvårdskliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Koma och blågrön urin bör leda tanken till överdosering av zaleplon

Första fallbeskrivningarna

■ Zaleplon (Sonata) är ett pyrazolopyrimidinderivat med kortverkande hypnotisk effekt som relativt nyligen introducerats för klinisk användning [1]. Här presenteras de två först publicerade fallen av överdosering med zaleplon. Båda patienterna utvecklade medvetlöshet. I ett av fallen hade flumazenil (Lanexat) en tydlig antagonistisk verkan på zaleplonets CNS-deprimerande effekt. Det andra fallet utgjordes av en blandförgiftning med tricykliska antidepressiva. I båda fallen noterades en starkt blågrön missfärgning av urinen. Urinmissfärgningen orsakades av ett blått färgämne, indigokarmin, som zaleplonkapslarna innehåller för att förhindra ofrivilligt intag via drink.

Fall 1

En 55-årig man hittades medvetlös med snarkande andning på sin arbetsplats, ett kemiskt laboratorium, klockan 02.40 på natten. Bredvid honom fann man en tom whiskyflaska, och det noterades att hans skjorta hade blåfärgade fläckar av uppkräkt maginnehåll. Tidigare under kvällen hade mannen skickat ett meddelande till sin fränskilda hustru och uppgett att han ville ta livet av sig.

Vid ankomsten till sjukhuset klockan 03.20 var patienten djupt medvetlös. Han reagerade endast svagt på smärtstimulering och hade små pupiller med bevarad ljusreaktion. Blodtrycket var 95/50 mm Hg och pulsen 62/minut. Klockan 03.25 gavs en injektion flumazenil, 0,4 mg intravenöst, utan effekt. Vid katetrisering av urinblåsan noterades en starkt blågrön missfärgning av urinen. Klockan 04.00 gavs naloxon, 0,12 mg intravenöst, utan effekt. Arteriella blodgaser och andra rutinmässiga blodprov var normala förutom B-etanol, som visade 36 mmol/l. I detta skede befarade man att mannen hade intagit någon okänd kemikalie, varför han noga övervakades på intensivvårdsavdelningen. Vid 06-tiden på morgonen var patientens tillstånd oförändrat.

Ny information från mannens före detta hustru gav vid handen att patienten förutom kemikalier och alkohol hade haft tillgång till zaleplon. Dessa uppgifter i kombination med att patientens symtom överensstämde med symtomen vid sömnmedelsförgiftning medförde att man klockan 06.10 gav ytterligare 1,0 mg flumazenil intravenöst. Patienten vaknade

SAMMANFATTAT

Zaleplon (Sonata) är ett relativt nytt sömnmedel. Här presenteras de två först publicerade överdoseringsfallen, vilka båda uppvisade koma och blågrön missfärgning av urinen.

Bensodiazepinantidoten flumazenil hade en klart antagonistisk effekt i det ena fallet. Det andra fallet utgjordes av en blandförgiftning med tricykliska antidepressiva.

Urinmissfärgningen orsakades av färgämnet indigokarmin, som finns som tillsats i zaleplonkapslarna för att förhindra ofrivilligt intag via drink.

En blågrön urinmissfärgning hos en medvetlös patient bör leda tankarna till överdos av zaleplon. Flumazeniltillförsel kan övervägas i diagnostiskt syfte – under förutsättning att EKG är normalt.

då omedelbart upp och medgav att han intagit alkohol och ett stort men oklart antal zaleplonkapslar. Vid 07-tiden sjönk patienten åter i medvetande och blev komatös. En ny bolusdos om 0,3 mg flumazenil gavs då intravenöst följt av en kontinuerlig infusion om 0,3 mg/timme under 3,5 timmar. Patienten vaknade återigen upp direkt efter bolusdosen. Han återhämtade sig helt under de följande sju timmarna och kunde sedan, efter psykiaterkonsultation, skrivas ut på kvällen.

Fall 2

En 68-årig kvinna hittades av sin make okontaktbar i sin säng vid 15-tiden på eftermiddagen. De hade haft kontakt senast klockan 10 samma dag, och hon hade då berättat att hon ville ta sitt liv. Flera tomma zaleplon- och trimipramin- (Surmontil) förpackningar låg bredvid henne. Strax efter klockan 15 ankom hon till sjukhus, djupt medvetlös och med snarkande

andning. Reaktionen vid smärtstimulering var obetydlig. Pupillerna var normala i storlek och reagerade adekvat på ljus. Hon spontanandades, men luftvägen var lägesberoende. Blodtrycket var initialt 80/60 mm Hg men steg snabbt efter påbörjad vätsketillförsel. EKG visade sinusbradykardi, 50/minut, med AV-block I och något breddökade QRS-komplex, 115 millisekunder. En intravenös injektion om 0,5 mg flumazenil gavs – utan effekt (denna åtgärd skulle inte ha rekommenderats av författarna).

Man intuberade och genomförde ventrikelsköljning, som gav en skarpt blåaktig vätska i utbyte. En timme senare noterades att urinen hade en blågrön missfärgning. Patienten överfördes till intensivvårdsavdelningen, där det fortsatta förloppet övervakades utan komplikationer. Rutinmässiga laboratorieprov var normala och B-etanol negativt. Patienten vaknade långsamt men successivt upp, och efter två dygn var hon fullt vaken. EKG hade då normaliserats.

Kommentarer

Hos den första patienten var den initiala injektionen av flumazenil verkningslös. Den sannolika orsaken till detta var att dosen 0,4 mg var för låg. Den genomsnittliga flumazenildos som krävdes hos »responders« i tre placebokontrollerade studier av medvetlösa, intoxikerade patienter var 0,85 mg [2]. Vid den andra injektionen gavs 1,0 mg, vilket var tillräckligt för att väcka patienten. Den antagonistiska effekten av flumazenil avtar inom 1–2 timmar på grund av den korta halveringstiden, varför medvetandepåverkan ofta återinträder inom någon timme. I dessa fall kan det ibland vara indicerat att ge 0,3–0,5 mg flumazenil per timme som intravenös infusion (exempelvis vid oftri luftväg för att undvika intubation eller för att minimera aspirationsrisken efter koladministrering) [3]. Detta förlopp avspeglades i det första fallet, där patienten åter blev medvetlös en timme efter den andra flumazenilinjektionen.

Den uteblivna effekten av flumazenil i det andra fallet var inte heller förvånande. Dosen som gavs var endast 0,5 mg. Dessutom indikerade den kliniska bilden att patienten förutom zaleplon hade intagit en betydande mängd tricykliska antidepressiva. Det bör understrykas att det vid blandförgiftningar som inkluderar krampframkallande eller membranstabiliserande läkemedel ofta är olämpligt att ge flumazenil för att reversera eventuell bensodiazepinpåverkan [4]. I fall som detta, där EKG visar breddökade QRS-komplex, är det direkt kontraindicerat, bland annat på grund av risken för arytmier och kramp [2, 5].

Flumazenil antagonist till zaleplon

Två andra bensodiazepinbesläktade läkemedel, zolpidem (Stilnoct) och zopiklon (Imovane), har farmakologiska egenskaper som påminner om zaleplons. Alla tre sömnmedlen utövar sin verkan genom bindning till GABA_A-bensodiazepinreceptorkomplexet [6]. Det är sedan tidigare känt att flumazenil har antagonistisk effekt efter överdosering av zolpidem [7] och zopiklon [8]. Experimentella studier har visat att flumazenil även motverkar zaleplons effekter [9], men detta har tidigare aldrig dokumenterats hos människa.

Indigokarmin orsak till missfärgningen

Den spektakulära blågröna missfärgningen av urinen beror på en färgämnestillsats. För att förhindra ofrivilligt zaleplonintag via drink innehåller zaleplonkapslarna i alla europeiska länder indigokarmin, ett organiskt blått färgämne. Tidigare användes indigokarmin som intravenös färgmarkör, framför allt vid urologiska undersökningar och operationer [10]. Nummer ingår det som färgämne i flera läkemedel, bland annat i tabletter med bensodiazepinet flunitrazepam (Rohypnol).

Tillsatsen av indigokarmin i Rohypnol är dock bara en sjundedel av den i zaleplon, vilket förklarar varför urinmissfärgning inte rapporterats efter flunitrazepamöverdos.

Andra läkemedel och ämnen som undantagsvis kan ge blågrön eller grön missfärgning av urinen är propofol, fenylsalicylat, resorcinol, amitryptilin, borsyra, metylenblått och indometacin. I de aktuella fallen diskuterades initialt olika andra förklaringar till urinmissfärgningen, men dessa kunde senare uteslutas.

Slutsats

En blågrön urinmissfärgning hos en medvetlös patient bör leda tankarna till zaleplonöverdos. Flumazenil kan då övervägas i diagnostiskt syfte, i sedvanlig uttiterad dosering upp till 1,0 mg (max 2,0 mg) intravenöst, dock först efter det att breddökade QRS-komplex uteslutits med hjälp av ett diagnostiskt EKG.

Dessa två fallbeskrivningar har nyligen publicerats kortfattat i annat forum: Höjer J, Salmonson H, Sundin P. Zaleplon-induced coma and bluish-green urine: possible antidotal effect by flumazenil. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:571-2.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Dooley M, Plosker GL. Zaleplon. A review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs* 2000;60:413-45.
2. Höjer J. Management of benzodiazepine overdose. *CNS Drugs* 1994;2:7-17.
3. Höjer J, Baehrendtz S, Magnusson A, Gustafsson L. A placebo-controlled trial of flumazenil given by continuous infusion in severe benzodiazepine overdose. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:584-90.
4. Höjer J. Cirkulationssvikt vid akut förgiftning – nya behandlingsråd. *Läkartidningen* 2002;99:276-82.
5. Höjer J, Baehrendtz S, Matell G, Gustafsson LL. Diagnostic utility of flumazenil in coma with suspected poisoning: a double blind, randomised controlled study. *BMJ* 1990;301:1308-11.
6. Sanger DJ, Morel E, Perrault G. Comparison of the pharmacological profiles of the hypnotic drugs, zaleplon and zolpidem. *Eur J Pharmacol* 1996;313:35-42.
7. Lheureux P, Debailleul G, De Witte O, Askenasi R. Zolpidem intoxication mimicking narcotic overdose: Response to flumazenil. *Hum Exp Toxicol* 1990;9:105-7.
8. Ahmad Z, Herepath M, Ebdon P. Diagnostic utility of flumazenil in coma with suspected poisoning. *BMJ* 1991;302:292.
9. Heydorn WE. Zaleplon – A review of a novel sedative hypnotic used in the treatment of insomnia. *Exp Opin Investig Drugs* 2000;9:841-58.
10. Song JE, Kim SK. The use of Indigo Carmine in ureteral operations. *J Urol* 1968;98:669-70.