

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



Tricyclic antidepressant toxicity: diagnosis and treatment

Gabrielė Kybartaitė¹, Žilvinas Jucius¹

¹*Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

Abstract:

Tricyclic antidepressants, although are less commonly used now, still remain one of the most commonly overdosed antidepressants. 10 – 20 mg/kg body weight is enough to cause severe toxicity and the onset of action is usually 1 – 2 hours after the overdose. Although only 30 % of tricyclic overdose patients reach the treatment facility, in-hospital mortality is only 2 – 3 %. The toxic effects of overdose are strongest to the cardiovascular and central nervous systems. Electrocardiography plays a key role in the diagnosis of intoxication, as it allows this potentially fatal diagnosis to be made quickly and accurately. The most commonly seen changes are the following: sinus tachycardia, widened QRS complex more than 100 ms, prolonged PR and QT intervals, high R wave in aVR derivation, and electrical deviation of the cardiac axis to the right. Measuring blood levels of TCA is not as accurate as ECG. In addition, ECG changes characteristic of Brugada syndrome may be seen during TCA overdose, so it is important to differentiate them. Treatment of intoxication begins with maintenance of vital functions and treatment with sodium bicarbonate. So far, there is no single conclusion on how sodium bicarbonate should be dosed and administered, but many are in favour of treatment starting with 1 – 2 mEq/kg bolus and continuing with infusions. Co-administration of sodium bicarbonate with magnesium sulfate reduces the duration and mortality of ICU treatment compared to sodium bicarbonate treatment alone. The pH should also be monitored and maintained between 7,45 – 7,55. Lipid emulsion therapy may be considered in patients with severe haemodynamic instability and arrhythmias. Gastric decontamination may be considered if no more than 2 hours have elapsed since the overdose, but extracorporeal procedures in patients overdosed with TCA is unlikely to be beneficial. Benzodiazepines acting on GABA-A receptors are recommended for the treatment of convulsions. Mild therapeutic hypothermia is safe in severe intoxication leading to severe conduction defects and arrhythmias.

Keywords: tricyclic antidepressant overdose, tricyclic antidepressant poisoning, intensive care, sodium bicarbonate, QRS widening, diagnosis and treatment.

Intoksikacija tricikliniais antidepresantais: diagnostika ir gydymas

Gabrielė Kybartaitė¹, Žilvinas Jucius¹

¹Medicinos akademija, Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka:

Tricikliniai antidepresantai, nors dabar vartojami kur kas rečiau, vis tiek išlieka vienais iš dažniausiai perdozuojamų antidepresantų. Stipriam toksiniam poveikiui sukelti pakanka 10 – 20 mg/kg kūno svorio, o poveikis paprastai pasireiškia per 1 – 2 val nuo perdozavimo pradžios. Nors gydymo įstaigą pasiekia vos 30 % triciklinių perdozavusių pacientų, tačiau ligoninėje mirštamumas yra tik 2 – 3 %. Toksinis perdozavimo poveikis ryškiausiai matomas širdies ir kraujagyslių bei centrinei nervų sistemai. Intoksikacijos diagnostikoje svarbiausią vaidmenį atlieka elektrokardiografinis tyrimas, kadangi leidžia greitai ir tiksliai nustatyti šią potencialiai mirtiną diagnozę. Dažniausiai matomi pakitimai yra: sinusinė tachikardija, paplatėjęs QRS kompleksas daugiau nei 100 ms, pailgėję PR ir QT intervalai, aukštas R dantelis aVR derivacijoje bei elektrinis širdies ašies nuokrypis į dešinę. Vaisto koncentracijos matavimas kraujyje nėra toks tikslus diagnostikos metodas kaip EKG. Be to, Brugada sindromui būdingi EKG pakitimai gali būti matomi ir TCA perdozavimo metu, todėl svarbu juos diferencijuoti. Intoksikacijos gydymas pradedamas nuo gyvybinių funkcijų palaikymo ir gydymo natrio bikarbonatu. Kol kas nėra vienos išvados kaip reikėtų dozuoti ir vartoti natrio bikarbonatą, tačiau daugelis pasisako už gydymą pradedant 1 – 2 mEq/kg boliusais ir tęsiant infuzijomis. Natrio bikarbonatą vartojant kartu su magnio sulfatu sutrumpinama gydymo ITS trukmė bei mirtingumas, lyginant su gydymu vien tik natrio bikarbonatu. Taip pat reikia stebėti pH ir palaikyti 7.45 – 7.55 ribose. Sunkios būklės, hemodinamiškai nestabiliems ir aritmijas patiriantiems pacientams gali būti svarstomas gydymas lipidų emulsija. Skrandžio dekontaminacija gali būti svarstoma tuo atveju, jei nuo perdozavimo praėjo ne daugiau kaip 2 val, tačiau ekstrakorporinė procedūra pacientams, perdozavusiems TCA, greičiausiai nebus naudinga. Traukulius gydyti rekomenduojama GABA-A receptorių veikiančiais benzodiazepiniais. Nedidelė terapinė hipotermija yra saugi esant intoksikacijai, sukeliančiai sunkius širdies laidumo sutrikimus ir aritmijas.

Raktiniai žodžiai: triciklinių antidepresantų perdozavimas, apsinuodijimas tricikliniais antidepresantais, intensyvi terapija, natrio bikarbonatas, QRS paplatėjimas, perdozavimo diagnostika ir gydymas

1. Įvadas

XX amžiaus viduryje tricikliniai antidepresantai (toliau – TCA) buvo plačiai naudojami depresijos bei kitų psichinių ligų gydymui. Dabar depresijos gydyme pirmenybė teikiama selektyviems serotonino reabsorbcijos inhibitoriams, tačiau, nepaisant to, TCA vis dar yra vartojami depresijos, migrenos, skausmo ar nemigos gydyme [1]. JAV apsinuodijimo kontrolės centro duomenimis, 2018 metais TCA perdozavo 3969 žmonės, iš kurių 25 mirė. Taip pat nurodoma, jog maždaug 70 % žmonių perdozavusių savižudybės tikslais miršta dar iki pasiekiant gydymo įstaigą, o gydymo įstaigoje miršta tik 2 – 3 % perdozavusių [2]. Pagal vieną Lietuvoje atliktą retrospektyvinį tyrimą, apėmusį 2013 – 2018 metų laikotarpį, nustatyta, jog TCA ir tetraciklių antidepresantų perdozavimas sudaro 2,6 % visų šiame laikotarpyje užregistruotų perdozavimų vaistais. Pagal tą patį tyrimą nustatyta, jog sąmoningai sau kenkti vartojant TCA ir tertraciklius bandė 3,8 % visų tyrime dalyvavusių asmenų [27]. Palyginus skirtingų TCA toksiškumą nustatyta, jog amitriptilinas ir dosulepinas yra pavojingiausi perdozavimo atveju, o dosulepinas taip pat susijęs su didesne traukulių bei aritmijų rizika [3].

Darbo tikslas – aptarti TCA perdozavimo išraiškas, galimus diagnostikos metodus bei naujausią taikomą gydymo taktiką intensyvios terapijos skyriuje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinių darbų paieška atlikta kompiuterinėse bibliografinėse mokslinių darbų bazėse PubMed, ScienceDirect, Cochrane library, UpToDate, BMJ Best Practice, SpringerLink, ClinicalKey naudojant raktinius žodžius ir jų derinius: tricyclic antidepressant overdose, tricyclic antidepressant poisoning, intensive care, sodium bicarbonate, QRS widening, diagnosis and treatment. Į apžvalgą įtrauktos ir išanalizuotos 27 publikacijos, atitinkančios nagrinėjamą temą.

2. Klinikiniai ypatumai

Daugeliu aprašytų atvejų vienu kartu suvartojus 10 – 20 mg/kg kūno svorio TCA sukiamas stiprus toksinis poveikis širdžiai ir centrinei nervų sistemai (toliau – CNS) [4]. Simptomai paprastai pasireiškia per 1 - 2 val. po perdozavimo, o sunki toksiinė perdozavimo išraiška pasireiškia nepraėjus 6 val. [5]. Širdies ir kraujagyslių sistemai sukiamas poveikis dažniausiai pasireiškia sinusine tachikardija, kuri, manoma, jog išsivysto dėl muskarininių receptorių blokavimo. Be to, esant sunkiam perdozavimui, gali atsirasti hipotenzija. Ji atsiranda dėl TCA antagonistinio poveikio periferiniams α_1 adrenerginiams receptoriams. Taip pat jie veikia kaip Na^+ kanalų blokatoriai, todėl intoksikacijos atveju stipriai sulėtina veikimo potencialo plitimą kardiomiocituose. To pasekmė – elektrokardiogramoje (toliau – EKG) matomi pakitimai, pavyzdžiui QRS komplekso paplatėjimas, PR intervalo pailgėjimas. TCA užblokavus K^+ kanalus – EKG matomas QT intervalo pailgėjimas, kuris gali išprovokuoti skilvelinę tachikardiją (*Torsade de Pointes*) [6,7]. Toksinis poveikis CNS pasireiškia dėl slopinamos noradrenalino ir serotonino reabsorbcijos į presinapsinę nervinę galūnelę. To pasekmė gali būti traukuliai, kurie dažniausiai yra trumpi, tačiau yra užregistruota atveju, kuomet jie buvo susiję su įvairių širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, tokių kaip hipotenzija ar skilvelinė aritmija, atsiradimu. Taip pat dėl antagonistinio poveikio histamininiams ir muskarininiams receptoriams gali būti matoma pakitusi psichinė paciento būseną, sutrikusi sąmonė ar delyras [6,8]. Kiti simptomai, kurie pasireiškia dėl muskarininių receptorių blokavimo yra: midriazė, sumažėjęs prakaitavimas, hipertermija, paraudimas, sumažėjęs žarnų judrumas, šlapimo susilaikymas. Dėl gama-amino sviesto rūgšties (toliau - GABA-A) receptorių blokavimo gali išsivystyti traukuliai ar epilepsijos priepuolis [9]. Taigi, perdozavus TCA toksinis poveikis daugiausiai pasireiškia širdies ir kraujagyslių sistemai (tachikardija, hipotenzija, aritmija) ir CNS (sąmonės sutrikimas, traukuliai). Poveikį sukelia Na^+ kanalų, centrinių ir periferinių muskarininių receptorių,

periferinių α_1 adrenerginių receptorių, histamino bei GABA-A receptorių blokvimas.

3. Intoksikacijos diagnostika

Pacientams, perdozavusiems TCA, dažnai pasireiškia širdies laidumo sutrikimai, todėl elektrokardiografija yra geriausias ankstyvas diagnostinis metodas TCA intoksikacijai nustatyti. EKG matomi radiniai dažniausiai pasireiškia per pirmąsias valandas po perdozavimo ir leidžia šią potencialiai mirtiną diagnozę nustatyti anksti [9]. Dažniausiai matomi EKG pakitimai yra: sinusinė tachikardija, PR intervalo pailgėjimas, paplatėjęs QRS kompleksas >100 ms, pailgėjęs QT intervalas, aVR derivacijoje aukštas R dantelis >3 mm ir elektrinės širdies ašies nuokrypis į dešinę [9,10]. M. Boehnert ir bendraautorii atliktame perspektyviniame tyrime su 49 pacientais buvo nustatyta, jog TCA perdozavusiems pacientams traukuliai pasireiškia QRS kompleksui esant 100 ms ir daugiau, bet skilvelinės aritmijos pasireiškia tik pacientams, kurių QRS yra 160 ms ir daugiau. Taip pat autoriai nustatė, jog TCA koncentracija kraujyje negalėjo tiksliai numatyti traukulių ar skilvelinių aritmijų išsivystymo rizikos [11]. D. Otero ir kiti aprašė klinikinį atvejį, kuomet traukulius ir širdies sustojimą patyrusiai moteriai buvo užrašyta EKG, kurios pakitimai buvo tipiški Brugada sindromui, tačiau jos ar artimųjų ligos istorijoje nebuvo rasta jokių šį sindromą patvirtinančių duomenų. Toliau tyrus galimas priežastis, pacientės namuose buvo rastas tuščias nortriptilino buteliukas. Atlikus nortriptilino koncentracijos kraujo serume tyrimą buvo rasta 1581 ng/mL nortriptilino. Buvo pradėtas gydymas intraveniniu natrio bikarbonatu, kuris lėmė visišką EKG normalizavimąsi. Padaryta išvada, kad svarbu diferencijuoti Brugados sindromo ir TCA intoksikacijos sukeltus EKG pakitimus [12]. Vadinasi, TCA intoksikacijos diagnostikoje didžiausią naudą turi EKG matomi pakitimai.

4. Intoksikacijos gydymas

Pirmiausia dėmesys turėtų būti skiriamas gyvybinių funkcijų, t.y atvirų kvėpavimo takų, kvėpavimo ir kraujotakos, palaikymui [5]. M. Blaber ir bendraautorii aprašė klinikinį atvejį apie dothiepinio perdozavusią pacientę, kuriai, nepaisant metabolinės acidozės koregavimo, mechaninės plaučių ventilacijos ir lašinamų skysčių, prasidėjo asistolija. Buvo atlikta defibriliacija su 200 J impulsu ir pradėtas kardiopulmoninis gaivinimas. Pacientė buvo atgaivinta, tačiau vis tiek išliko hemodinamiškai nestabili, o kartojami 8,4 % natrio bikarbonato boliusai nepadėjo atstatyti hemodinaminio stabilumo. Kadangi TCA yra tirpūs riebaluose, buvo nuspręsta pradėti leisti intraveninę 20 % lipidų emulsiją. Emulsija suleista per 1 min. Ją leidžiant buvo stebimas QRS komplekso susiaurėjimas, per kelias minutes atsistatė sinusinis ritmas. Autoriai daro išvadą, kad lipidų emulsija yra potencialiai naujas gydymo būdas atstatyti normalią širdies veiklą TCA perdozavusiems pacientams. Nepaisant to, reikia atlikti daugiau tyrimų norint daryti apibendrinančias išvadas [13]. 2019 metų leidimo P.Parsons ir kitų autorių knygoje teigiama, kad gydymas lipidų emulsija tampa vis dažniau naudojamas ir įprastai kandidatais į šį gydymą tampa hemodinamiškai nestabilūs ar aritmijas patiriantys pacientai [9]. Įprastai perdozavus triciklinių antidepresantų, benzodiazepinų, etanolio ar acetaminofeno – vadinamųjų „neklasikinių toksinų“, dializės taikomos labai retai. V. Lavergne ir kitų atliktoje subanalizėje daroma išvada, kad dializės neturėtų būti taikomos, kadangi minėti vaistai turi didelį pasiskirstymo tūrį, be to – yra platus pasirinkimas alternatyvių gydymo metodų [14]. 2014 metais C. Yates ir darbo bendraautorii padarė išvadą, jog jokia ekstrakorporinė procedūra pacientams, perdozavusiems TCA, greičiausiai nebus naudinga [15]. 1970 metais pirmą kartą buvo pradėtas TCA perdozavimo gydymas natrio bikarbonatais ir dabar šis metodas įeina į visas praktines gydymo gaires [16]. Šiuo metu nėra prieita vienos išvados konkrečiam natrio bikarbonato dozavimui ar vartojimo būdai. JAV apsinuodijimo centro duomenimis, Seger ir bendraautorii nustatė, jog 71 % autorių rekomenduoja

pradėti gydymą boliusais ir tęsti infuziją, 24 % rekomenduoja tik kartoti boliusus. Be to, 78 % autorių rekomenduoja boliuso dozę 1-2 mEq/kg kūno svorio [17]. Reikalinga infuzijos trukmė dažniausiai nustatoma remiantis pokyčiais EKG, kadangi kokybiniu TCA šlapime tyrimu ir kiekybiniu TCA kraujo serume tyrimu būtų sudėtinga interpretuoti gydymo naudą dėl dažnai nustatomų klaidingai teigiamų testo rezultatų. [18]. pH tikslinga palaikyti 7,45 – 7,55 ribose, taip pat stebėti ar nėra hipokalemijos. Jei nepaisant alkalozės vis tiek išlieka platūs QRS ar ryškūs elektrinės širdies ašies nuokrypis į dešinę, rekomenduojama papildomai pradėti gydymą hipertoniiniu tirpalu [9]. Reikalinga gydymo natrio bikarbonatu trukmė gali būti įvairi. 2020 metų P. Elsamadisi atvejo aprašyme natrio bikarbonato infuzija buvo tęsiama 14 dienų po perdozavimo. Manoma, kad pacientas perdozavo maždaug 2500 mg nortriptilino, todėl apskaičiuotas pusinis eliminacijos laikas buvo 184 val. Šis atvejis rodo, kad esant perdozavimui, įprasta TCA farmakokinetika yra nepatikima dėl uždelstos absorbcijos, didelio pasiskirstymo tūrio ir enterohepatinės cirkuliacijos [19]. Skrandžio dekontaminacija gali būti svarstoma tuo atveju, jei nuo perdozavimo praėjo ne daugiau kaip 2 val, tačiau atlikti klinikiniai tyrimai nurodo, kad tam geriau naudoti aktyvuotą anglį nei atlikti orogastrinį levažą, kadangi pastarasis gali lemti sustiprėjusią vaisto absorbciją plonojoje žarnoje, taip pat padidinti tachikardiją [20]. Traukulių atsiradimas perdozavus TCA dažniausiai siejamas su GABA-A receptorių slopinimu, todėl indikuotina juos gydyti šiuos receptorių veikiančiais benzodiazepiniais. Retais atvejais, kuomet benzodiazepinai yra neefektyvūs, traukuliams kontroliuoti naudojami barbitūratai, tačiau dėl savo poveikio kraujo spaudimui yra laikomi antro pasirinkimuo vaistais. Propofolis taip pat gali būti naudojamas traukuliams kontroliuoti, kadangi veikia į GABA-A ir N-metil-D-aspartato (toliau – NMDA) receptorių [21]. TCA perdozavę pacientai gali greitai patekti į komos būseną, todėl nepaprastai svarbu stebėti kvėpavimo takus ir, esant reikalui, intubuoti pacientą. Be to, kvėpavimo takai turi būti apsaugomi atliekant bet kokią skrandžio dekontaminacijos procedūrą [5]. 2016 metais E.

Aboofazeli ir bendraautoriai atliko klinikinį tyrimą, kuriuo buvo siekta išsiaiškinti kaip midozolamas veikia širdies susitraukimų dažnį, sistolinį bei diastolinį kraujo spaudimą, kvėpavimo dažnį ir neurologinę būklę pacientams, kurie perdozavo TCA. Buvo vertinami 100 perdozavusių pacientų, kurie atsitiktinai buvo priskirti midozolamą gaunančiai grupei ir placebo grupei. Buvo matomas statistiškai reikšmingas širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas midozolamu gydytiems pacientams. Statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo lyginant kvėpavimo dažnį, kraujo spaudimo ar neurologinės būklės pokyčius tarp abiejų grupių. Buvo padaryta išvada, kad midozolamas gali sumažinti tachikardiją ir jos sukeltas komplikacijas TCA perdozavusiems pacientams [22]. A. M. Arens ir kitų atliktame 10 metų trukmės retrospektyviniame kohortiniame tyrime buvo norėta išsiaiškinti fizostigmino, acetilcholinesterazės inhibitoriaus, efektyvumas, saugumas ir dozavimas siekiant atstatyti perdozuotų vaistų sukeltą anticholinerginį delyrą. Į tyrimą buvo įtraukti 191 pacientas, iš kurių 3 buvo perdozavę TCA. Psichinės būklės normalizavimasis ar pagerėjimas po pradinės fizostigmino dozės buvo matomas pas visus 3 pacientus. Vienam iš jų reikėjo kartotinės dozės. Pradinė fizostigmino dozė perdozavus TCA buvo vidutiniškai 1,75 mg. Buvo padaryta išvada, kad didžiąjai daliai pacientų fizostigminas sumažino delyrą ir vos keliems pacientams sukėlė nepageidaujamų reiškinių [23]. M. Emamhadi ir kiti atliko klinikinį atsitiktinių imčių tyrimą į kurį įtraukė visus TCA perdozavusius pacientus, kurie: suvartojo daugiau nei 20 mg/kg triciklinių antidepresantų, QRS trukmė 100 ms ir daugiau, pasireiškė traukuliais, arterinio kraujo pH 7,2 ir mažiau. 72 pacientai buvo padalinti į atvejo ir kontrolės grupes: kontrolės grupė (36 pacientai) buvo gydyta įprastiniu būdu su natrio bikarbonatu, o atvejo grupė (36 pacientai) įprastiniu natrio bikarbonatu ir papildomai magnio sulfatu. Iš abiejų grupių į ITS buvo paguldytas beveik vienodas pacientų skaičius, tačiau skyrėsi jų gydymo trukmė ITS: statistiškai reikšmingai atvejo grupė ITS buvo gydoma trumpiau nei kontrolės grupė. Mirtingumas abiejose grupėse taip pat ženkliai skyrėsi: mirė 13,9 % atvejo grupės pacientų ir

33,3 % kontrolės grupės. Autoriai padarė išvadą, kad magnio sulfatas kartu su natrio bikarbonatu yra efektyvus gydant TCA perdozavusius pacientus, kadangi sumažina gydymo ITS trukmę bei mirtingumą [24]. A. Gamage su bendraautoriais aprašė 25 metų merginos, perdozavusios TCA, atvejį, kuomet esant skilvelių virpėjimui ir užsitęsusiam širdies sustojimui pacientei 3 val buvo atliekamas išorinis širdies masažas kartu su 9 elektrošokais bei intraveninėmis natrio bikarbonato injekcijomis. Buvo sugrąžintas sinusinis ritmas, o po 2 savaičių pacientė pilnai atsistatė. Autoriai pabrėžia tęstinio gaivinimo svarbą esant TCA perdozavimui ir atspariai aritmijai, o ypač jauniems ir sveikiems pacientams [25]. T. Kontio ir bendraautoriai aprašo atvejį, kuomet amitriptilino ir venlafaksino perdozavusiai pacientei buvo taikomas terapinės hipotermijos gydymas. Gydymas pradėtas dar pacientės namuose su 1500 ml šalto Ringerio acetato. Ją perkėlus į ITS buvo pratęstas organizmo šaldymas invaziniu būdu. Taikant terapinę hipotermiją nebuvo stebimas naujų aritmijų atsiradimas, transtorakalinė echokardiograma buvo normali, o EKG buvę matomi pakitimai taip pat grįžo į normos ribas. Po 3 dienų pacientė buvo perkelta į palatą ir iš ligoninės išleista 6 dieną po perdozavimo. Autoriai teigia, kad nedidelė terapinė hipotermija yra saugi esant intoksikacijai, sukeliančiai sunkius širdies laidumo sutrikimus ir aritmijas [26]. Taigi, gydymas natrio bikarbonatu TCA perdozavusiems pacientams yra pirmasis ir pagrindinis žingsnis, kuris gali padėti ne tik normalizuoti kraujo pH, atstatyti širdies laidumo sutrikimus, bet taip pat apsaugoti nuo galimų komplikacijų.

5. Išvados

Nepaisant mažesnio triciklinių antidepresantų vartojimo, intoksikacija šiais vaistais išlieka opia problema ir reikalauja kruopštumo ir pastabumo ją diagnozuojant, kadangi didelė dalis ligonių miršta dar nepasiekę gydymo įstaigos, o pats gydymas intensyvios terapijos skyriuje reikalauja tikslų žinių.

1. Standartinės intoksikacijos išraiškos pasireiškia širdies ir kraujagyslių bei centrinei nervų sistemai.

2. Pagrindiniu diagnostiniu įrankiu laikoma EKG ir joje matomi pakitimai: sinusinė tachikardija, hipotenzija, paplatėję QRS kompleksai, aukštas R dantelis aVR derivacijoje bei elektrinės širdies ašies nuokrypis į dešinę.

3. Intoksikacijos gydyme svarbiausią vaidmenį atlieka natrio bikarbonatas.

6. Literatūros šaltiniai

1. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Eguale T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Off-label indications for antidepressants in primary care: Descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ*. 2017;
2. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Beuhler MC, Rivers LJ, et al. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report. *Clin Toxicol*. 2019.
3. Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM - Mon J Assoc Physicians*. 2003;
4. Liebelt EL. Chapter 73. Cyclic Antidepressants. *Goldfrank's Toxicol Emergencies*, 9e. 2011.
5. Undram Mandakh Ms. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th Edition. *Cent Asian J Med Sci*. 2016;
6. Giwa A, Oey E. The return of an old nemesis: Survival after severe tricyclic antidepressant toxicity, a case report. *Toxicol Reports*. 2018;
7. Dempsey SK, Poklis JL, Sweat K, Cumpston K, Wolf CE. Acute toxicity from intravenous use of the tricyclic antidepressant tianeptine. *J Anal Toxicol*. 2017;
8. Çitak A, Soysal DD, Üçsel R, Karaböcüoğlu M, Uzel N. Seizures associated with poisoning in children: Tricyclic antidepressant intoxication. *Pediatr Int*. 2006;
9. Parsons PE, Wiener-Kronish JP, Pichakron KO, Perlstein J. *Critical Care Secrets*, Sixth Edition. *Crit. Care Secrets*. 2019.
10. Carr MJ, Ashcroft DM, Kontopantelis E, While D, Awenat Y, Cooper J, et al. Clinical management following self-harm in a UK-wide primary care cohort. *J*

Affect Disord. 2016;

11. Boehnert MT, Lovejoy FH. Value of the QRS Duration versus the Serum Drug Level in Predicting Seizures and Ventricular Arrhythmias after an Acute Overdose of Tricyclic Antidepressants. *N Engl J Med.* 1985;
12. Otero D, Lopez P, Calderon EC, Kiss J, Liao S. BRUGADA PATTERN: AN UNUSUAL PRESENTATION OF TRICYCLIC ANTIDEPRESSANT OVERDOSE. *J Am Coll Cardiol.* 2019;
13. Blaber MS, Khan JN, Brebner JA, McColm R. "lipid Rescue" for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *J Emerg Med.* 2012;
14. Lavergne V, Hoffman RS, Mowry JB, Cormier M, Gosselin S, Roberts DM, et al. Why are we Still Dialyzing Overdoses to Tricyclic Antidepressants? A subanalysis of the NPDS database. *Semin. Dial.* 2016.
15. Yates C, Galvao T, Sowinski KM, Mardini K, Botnaru T, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for tricyclic antidepressant poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. *Semin Dial.* 2014;
16. Brown TCK. Sodium bicarbonate treatment for tricyclic antidepressant arrhythmias in children. *Med J Aust.* 1976;
17. Seger DL, Hantsch C, Zavoral T, Wrenn K. Variability of recommendations for serum alkalinization in tricyclic antidepressant overdose: A survey of U.S. Poison Center medical directors. *J Toxicol - Clin Toxicol.* 2003.
18. Saitman A, Park HD, Fitzgerald RL. False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: A review. *J. Anal. Toxicol.* 2014.
19. Elsamadisi P, Sclafani A, Eche IM. Delayed Cardiotoxicity From a Massive Nortriptyline Overdose Requiring Prolonged Treatment. *J Pharm Pract.* 2020;
20. Dargan PI, Colbridge MG, Jones AL. The management of tricyclic antidepressant poisoning: The role of gut decontamination, extracorporeal procedures and Fab antibody fragments. *Toxicol. Rev.* 2005.
21. Chen HY, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;
22. N. E-M, E. A, V. H, F. G, S. B, A.M. S. Effect of

intravenous midazolam on cardiac parameters in acute tricyclic antidepressants poisoning. *ARYA Atheroscler.* 2016;

23. Arens AM, Shah K, Al-Abri S, Olson KR, Kearney T. Safety and effectiveness of physostigmine: a 10-year retrospective review *. *Clin Toxicol.* 2018;
24. Emamhadi M, Mostafazadeh B, Hassanijrdehi M. Tricyclic antidepressant poisoning treated by magnesium sulfate: A randomized, clinical trial. *Drug Chem Toxicol.* 2012;
25. Abeyaratne DDK, Liyanapathirana C, Gamage A, Karunarathne P, Botheju M, Indrakumar J. Survival after severe amitriptyline poisoning with prolonged ventricular tachycardia and cardiac arrest. *BMC Res Notes.* 2016;
26. Kontio T, Salo A, Kantola T, Toivonen L, Skrifvars MB. Successful Use of Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest due to Amitriptyline and Venlafaxine Intoxication. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2015;
27. Silvija Žiogaitė. Apsinuodijimų vaistais mastas Lietuvoje. Priežastys ir pasekmės. 2020