

Η χρήση της flumazenil κατά την αντιμετώπιση μεταβολών του επιπέδου συνειδητότητας σε ψυχιατρικούς ασθενείς

Εμμανουήλ Λ. Πασπαράκης
Ειδικευόμενος Ψυχιατρικής
Ψυχιατρική κλινική Πα.Γ.Ν.Η.

Ηράκλειο, 26.05.2016

Flumazenil:
Ανταγωνιστής των βενζοδιαζεπινών/
Δραστική ουσία τροποποίησης του
GABA-ergic system



Παρουσίαση 1^{ου} κλινικού περιστατικού

- Η ασθενής Φ.Σ. 45 ετών (νοσηλευόμενη στην κλινική μας) με α/α **διπολικής διαταραχής με ψυχωσικά στοιχεία** (Axis I) και **νοσηρή παχυσαρκία** (Axis III), με πολλαπλές νοσηλείες σε ψυχιατρικές δομές κατά το παρελθόν και επί σειρά ετών (5) υπό αγωγή με **κλοζαπίνη** (Ieronex), η οποία (ασθενής) προσφάτως (15 ημέρες προ της εισαγωγής της) ετέθη υπό αγωγή με aripiprazole (abilify), έπειτα από διακοπή της κλοζαπίνης, παρουσίασε **υποτροπή** της νόσου με κλινική εικόνα η οποία χαρακτηρίζεται **από έντονα ψυχωσικά συμπτώματα** (παραληρηματική επεξεργασία, έκπτωση της αποδοτικότητας των γνωσιακών λειτουργιών, κοινωνική απόσυρση) **και συνοδά συμπτώματα της συναισθηματικής διαταραχής** από την οποία πάσχει (ιδεοφυγή, λογόρροια, χάλαση ειρμού σκέψης/αποδιοργάνωση συλλογιστικής σκέψης).
- Η αλλαγή θεραπείας πραγματοποιήθηκε, από τον θεράποντα Ψυχίατρο, εξαιτίας κυρίως της μη συμμόρφωσης της ασθενούς με την τακτική εξέταση αίματος η οποία απαιτείται κατά τη θεραπεία με κλοζαπίνη.
- Σημειώνεται ότι η δραστική ουσία της κλοζαπίνης ήταν η μόνη η οποία είχε αποδώσει σε σύγκριση με άλλες ανάλογες κατά την τελευταία νοσηλεία της ασθενούς προ 5ετίας.

Παρουσίαση κλινικού περιστατικού

- Στις **27.04.2016** έπειτα από αίτημα του πατέρα της στην Εισαγγελία Ηρακλείου εξετάσθηκε ακουσίως από την εφημερεύουσα Ψυχιάτρο στο Βενιζέλειο Νοσοκομείο.
- Κατά την πρώτη εκτίμηση: **ΑΠ:**135/85mmHg, **Θ.:**απύρετη, **Sat.:**96%, **ΗΚΓ:** φλεβοκομβική ταχυκαρδία, **ακρ. Θώρακος:** χωρίς ακροαστικά, **αέρια αίματος:** pH:7.35, pCO₂:33, pO₂:86, Sat:96%, HCO₃:18. **CT εγκεφάλου:-**, **Γενική αίματος:** WBC:15.4, CPK:1775, CRP:2.43, (ευρήματα με τιμή αυξημένη σε σχέση με το ανώτερο φυσιολογικό), **Τροπονίνη:** 0.0044.
- Με οδηγία της Ψυχιάτρου εφημερίας χορηγήθηκαν:
2 amp. Aloperidin (Haloperidol) + 1amp. Stedon (Diazepam) + 1 amp. Akineton (Biperiden).
- Με εισαγγελική εντολή προσήλθε στην Ψυχιατρική κλινική Πα.Γ.Ν.Η όπου και ξεκίνησε η ακούσια νοσηλεία της (Τμήμα Οξέων).

Παρουσίαση κλινικού περιστατικού

- Στις **27.04.2016 (19:30)** η ασθενής ήταν **διεγερτική** και **μη συνεργάσιμη** κατά την προσπάθεια δόμησης συνέντευξης/ψυχιατρικής εκτίμησης.
- Διατηρούσε τα μάτια της κλειστά (ενώ παρατηρούνταν ταχείες οφθαλμικές κινήσεις).
- Στις **27.04.2016 (19:45)** χορηγήθηκαν **2amp. Aloperidin (haloperidol)** + **1amp. Stedon (diazepam)**, ενώ στις **(21:00)** χορηγήθηκαν **1amp. Akineton (Biperiden)** + **20mg sycrest (asenapine)** (φάρμακο το οποίο χορηγείται για την αντιμετώπιση της μανιακόμορφης ή/και ψυχωσικής συμπτωματολογίας κατά την οξεία φάση/υπό διερεύνηση ο μηχανισμός δράσης)+ **1 amp. Clopixol accutard 50mg** (zuclopenthixol, αντιψυχωσικό) + **2 amp. Aloperidin.**

Παρουσίαση κλινικού περιστατικού

- Στις **28.04.2016** (στο διάστημα 23:00, 27/04/2016 - 7:00 π.μ., 28/04/2016) παρουσίασε **βελτιωμένη κλινική εικόνα** (ικανοποιητική αποκρισιμότητα ως προς τα λεκτικά ερεθίσματα, λόγος οργανωμένος και συλλογιστική ανάλογων χαρακτηριστικών).
- Στις **8:00 π.μ.** και στις **14:00** χορηγήθηκαν **4 amp. Aloperidin+1amp. Akineton**, με διατήρηση της βελτιωμένης κλινικής εικόνας.
- Από τις **19:00** και **εξής** παρατηρήθηκε **ληθαργικότητα**, ενώ, παράλληλα διαπιστώθηκε **πτώση των επιπέδων κορεσμού οξυγόνου του αίματος** (Sat:88%).

Παρουσίαση κλινικού περιστατικού

- Εκλήθη ο εφημερεύων της Παθολογίας και της Νευρολογίας.
- Έπειτα από **κλινική εξέταση** και με βάση τις **εργαστηριακές εξετάσεις** [**WBC:15.2, CPK:1010, T.K.E:46** (ευρήματα με τιμή αυξημένη σε σχέση με το ανώτερο φυσιολογικό)], **την ακτινογραφία θώρακος** (δίχως παθολογικά ευρήματα) και την **αξονική τομογραφία εγκεφάλου** (δίχως παθολογικά ευρήματα), τη σταδιακή βελτίωση **των επιπέδων κορεσμού** (Sat: 93-95%, υπό οξυγονοθεραπεία), κρίθηκε απαραίτητη η μεταφορά της ασθενούς:
 - 1) **Είτε** σε άλλη κλινική του Πα.Γ.Ν.Η κατάλληλη για περαιτέρω διερεύνηση και νοσηλεία **είτε**
 - 2) στη ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Αγίου Νικολάου (όταν διεπιστώθη ότι η ασθενής παρά τις συνεχείς προσπάθειες για αφύπνιση- π.χ. χορήγηση χαμηλής δόσης flumazenil- δεν ανακτούσε συνειδητότητα, με αποτέλεσμα το επίπεδο γλασκώβης να κυμαίνεται στο φάσμα 7-10).
- Η κλινική εικόνα της ασθενούς ήταν χαρακτηριστική, βάσει της οποίας η ασθενής παρουσίαζε διαστήματα δευτερολέπτων ανάκτησης μερικής συνειδητότητας-απόκρισης στα επώδυνα ερεθίσματα- και επαναφοράς σε ένα status ληθαργικότητας) (διάστημα 19:00-00:45).

Παρουσίαση κλινικού περιστατικού

- Στις **01:00 π.μ. (29.04.2016)**, **εκλήθησαν οι αναισθησιολόγοι**, οι οποίοι χορήγησαν:
 - **3 amp. Flumazenil**, ενδοφλεβίως.
 - **Εντός 2min. η ασθενής απέκτησε, πλήρως, επίπεδο συνειδητότητας.**
- Η ασθενής μεταφέρθηκε στην Παθολογική κλινική του Πα.Γ.Ν.Η. για περαιτέρω παρακολούθηση.

Παρουσίαση κλινικού περιστατικού

- Κατά τη διάρκεια της εφημερίας της **29ης Απριλίου 2016** και περί τις **13:00**, έπειτα από έναρξη αντιβίωσης και συνέχισης της ενυδάτωσης, κρίθηκε ότι είχε ολοκληρωθεί η παρέμβαση από την πλευρά των παθολόγων.
- Η ασθενής **δεν ήταν ληθαργική**, αντιθέτως διατηρούσε ικανοποιητικό επίπεδο συνειδητότητας.
- **Κατά την προετοιμασία μεταφοράς, το επίπεδο κορεσμού παρουσίασε μετάπτωση στο 89%**, με αποτέλεσμα να αποφασισθεί η συνέχιση της νοσηλείας στην Παθολογική κλινική για περαιτέρω παρακολούθηση.
- Κατά τη διάρκεια της εφημερίας (**29.04.2016**) από τις **16:00-00:00** η ασθενής παρουσίασε **σταδιακή βελτίωση με ικανότητα διατήρησης της εγρήγορσης και της επαγρύπνησης**.
- Η σκέψη, το συναίσθημα και το περιεχόμενο του λόγου είχαν χαρακτηριστικά ανάλογα του πόλου της μανίας προσαρμοσμένα στην αυτοβιογραφία της ασθενούς.

Παρουσίαση κλινικού περιστατικού

- Βάσει της εκτίμησης των παθολόγων η ασθενής, κατά την εφημερία της **30ης Απριλίου**, ήταν σε θέση να μεταφερθεί στην Ψυχιατρική κλινική (Τμήμα Οξέων), εφόσον παρέμεινε σταθεροποιημένη ως προς το **επίπεδο συνειδητότητας**, καθώς και ως προς το **επίπεδο κορεσμού** του οξυγόνου αίματος.

Βασικά ερωτήματα

- Εφόσον το επίπεδο συνειδητότητας της ασθενούς επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα με τη χορήγηση **flumazenil**, του ανταγωνιστή των βενζοδιαζεπινών στο **GABA-receptor** (Votey et al., 1991), ποιος ο ρόλος του **GABA-ergic system** ως προς τον έλεγχο της **συνειδητότητας**, γενικά και ως προς τον έλεγχο της συνειδητότητας της ασθενούς ειδικά;

Βασικά ερωτήματα

- Δεδομένης της χορήγησης **diazepam** (benzodiazepine) και **αντιψυχωσικών φαρμάκων** (haloperidol, zuclopenthixol, asenapine) **πριν από την πτώση του επιπέδου συνείδησης και παρεμποδισμού του αναπνευστικού συστήματος** [αμφότερες οι παράμετροι ελέγχονται από το **GABA-ergic system** (Votey et al., 1991)], **θα μπορούσε να υφίσταται αλληλεπίδραση ανάμεσα στο Dopaminergic και στο GABA-ergic system;**

Βασικά ερωτήματα

- Η ασθενής εμφανίζει στον Axis III νοσηρή παχυσαρκία (**αυξημένη ποσότητα λιπώδους ιστού** στο σώμα της).
- Θα μπορούσε ο συγκεκριμένος παράγοντας να επιδρά **στη φαρμακοκινητική** και **στη φαρμακοδυναμική** κάποιας δραστικής ουσίας ή κάποιων δραστικών ουσιών;

Βασικά ερωτήματα

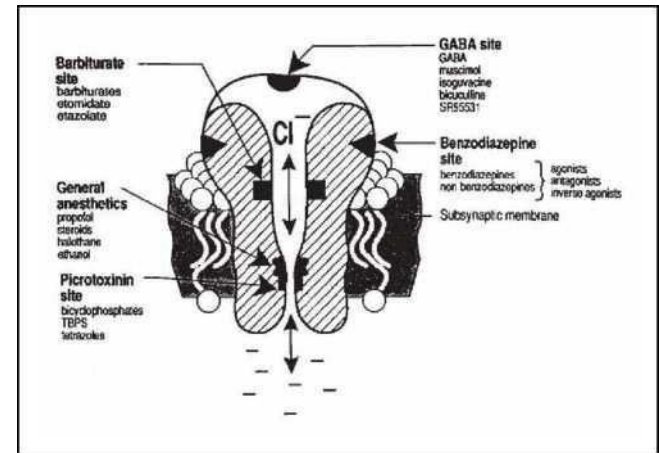
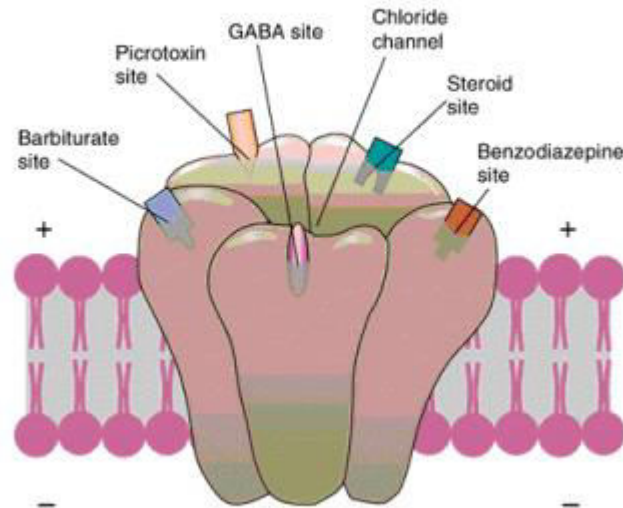
- **Η asenapine επηρεάζει το GABA-ergic system;**
- Ποια η επιρροή της asenapine (sycrest), νέα δραστική ουσία με μηχανισμό δράσης υπό διερεύνηση, επί του επιπέδου συνείδησης, λαμβάνοντάς την υπόψιν ως **ανεξάρτητη μεταβλητή** (αλλά και ως συν-μεταβλητή);

Πρώτο ερώτημα

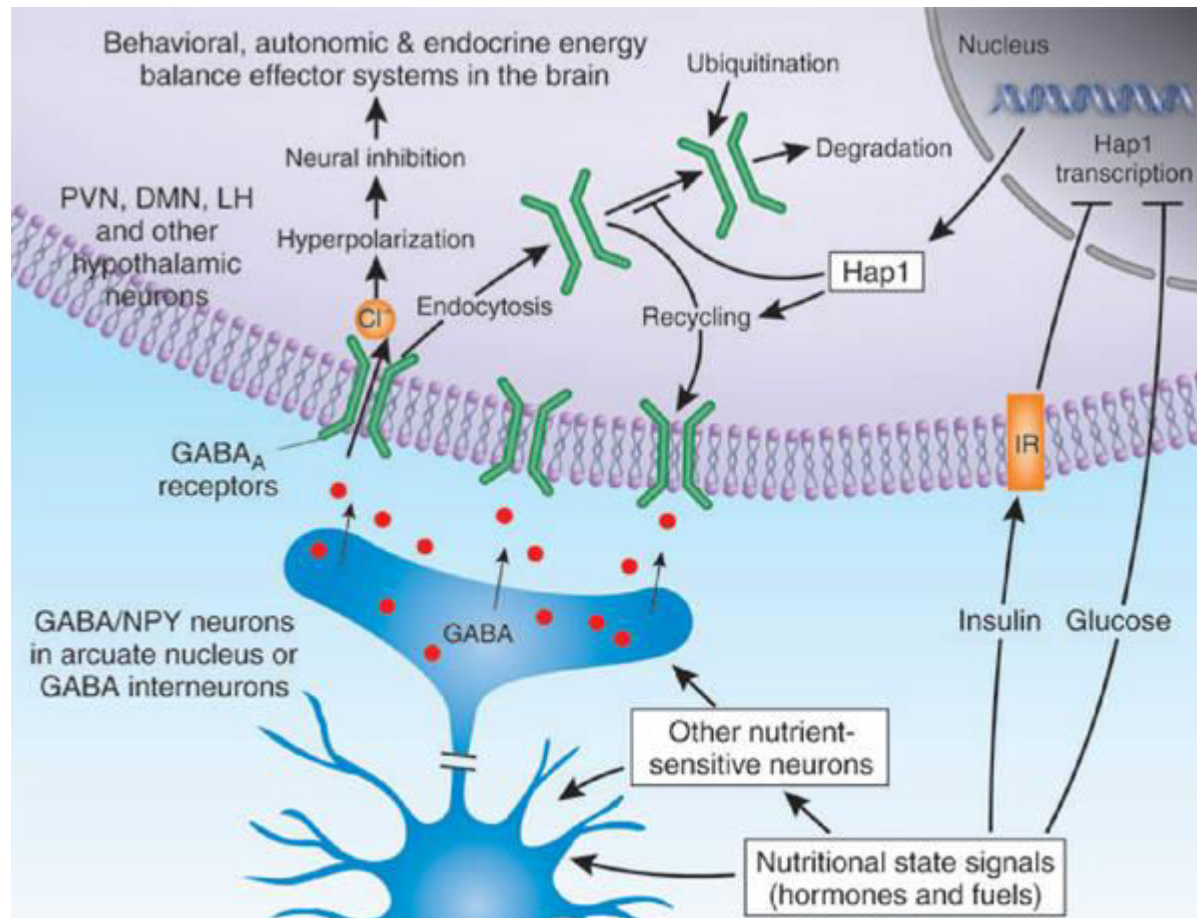
- Εφόσον το επίπεδο συνειδητότητας της ασθενούς επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα με τη χορήγηση **flumazenil**, του ανταγωνιστή των βενζοδιαζεπινών στο **GABA-receptor** (Votey et al., 1991), ποιος ο ρόλος του **GABA-ergic system** ως προς τον έλεγχο της **συνειδητότητας**, γενικά και ως προς τον έλεγχο της συνειδητότητας της ασθενούς ειδικά;

GABA-receptor

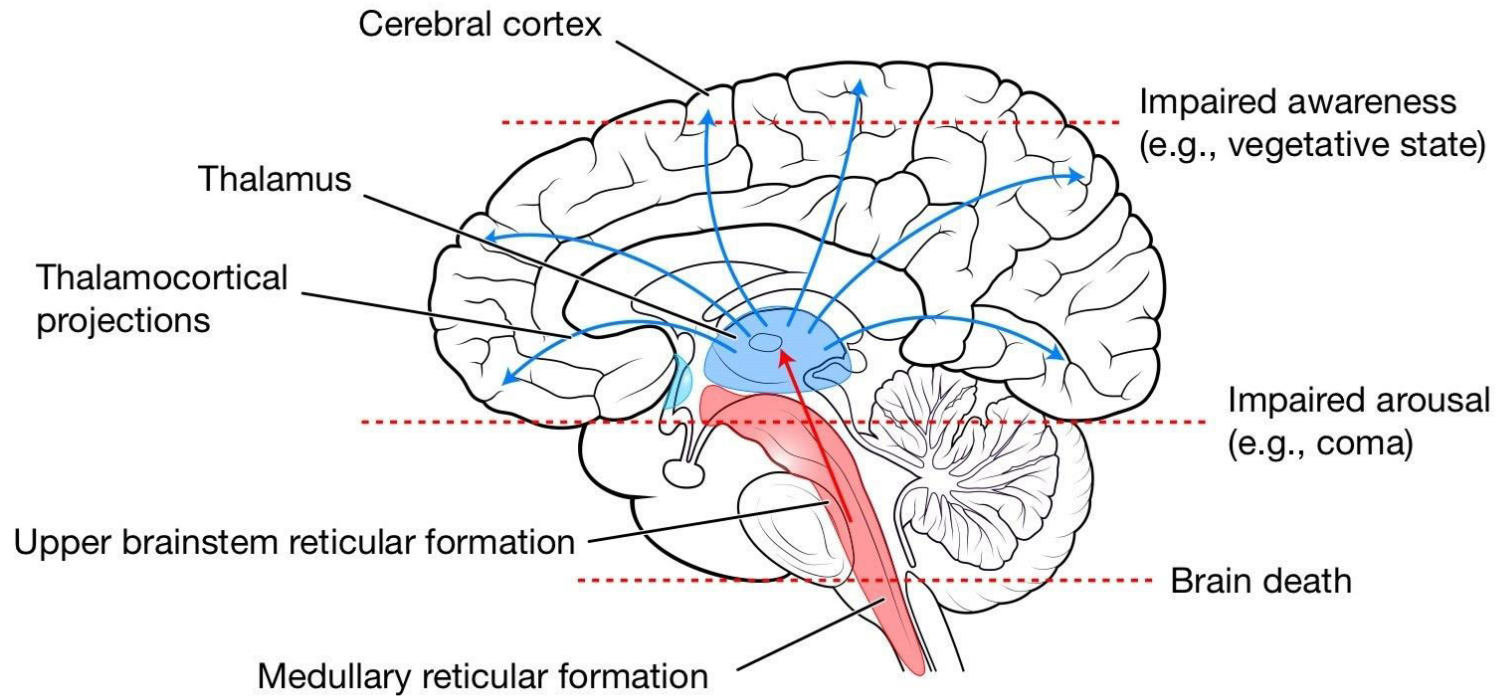
► Schematic Illustration of a GABA_A Receptor, with Its Binding Sites



GABA-receptor GABA-ergic system



Ανατομική Εγκεφάλου και Συνειδητότητα



Βιβλιογραφική ανασκόπηση

- Sukhotinsky et al., (2007), *Neural pathways associated with loss of consciousness caused by intracerebral microinjection of GABA A-active anesthetics*, Eur. J. Neuroscience, Mar;25(5):1417-36.

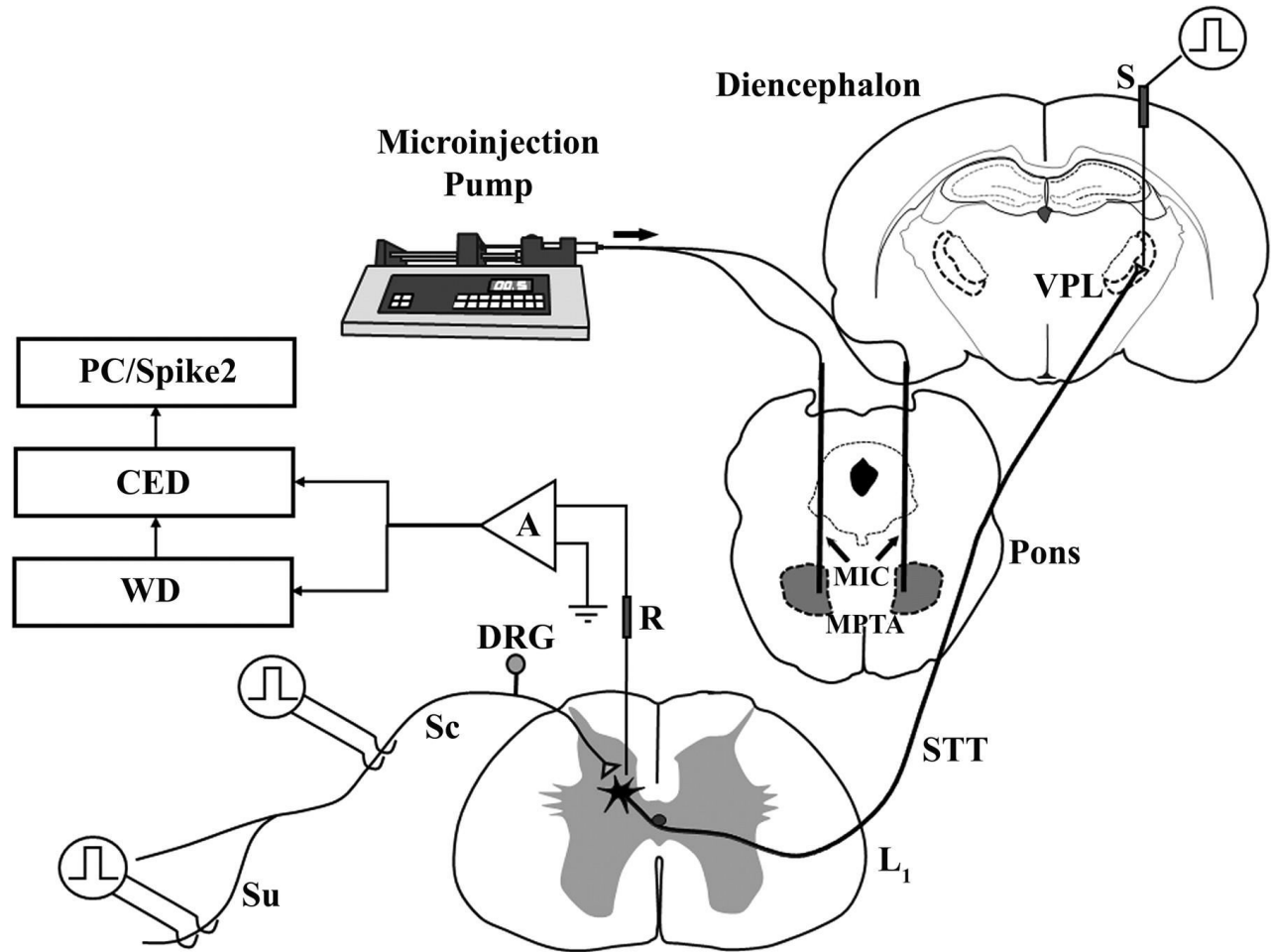
Ο ρόλος του GABA-ergic system στην πρόκληση διαφοροποιήσεων του επιπέδου συνείδησης

- Η αναισθησία, ο ύπνος [slow-wave sleep], η συγκοπή, το αναστρέψιμο κώμα, αποτελούν καταστάσεις συμπεριφοράς οι οποίες χαρακτηρίζονται από απώλεια της συνείδησης και από παρεμπόδιση του κινητικού και του αισθητηριακού συστήματος.
- Έχει εντοπισθεί, από μελέτες, μία περιοχή στο εγκεφαλικό στέλεχος των επίμυων, **η λεγόμενη περιοχή προκλήσεως αναισθησίας της καλύπτρας της γέφυρας [mesopontine tegmental anesthesia area (MPTA)]**, στην οποία η μικρο-έγχυση pentobarbital και άλλων αγωνιστών των υποδοχέων **GABA(A)-R** οδηγεί σε ένα **status αναστρέψιμης συνθήκης** η οποία ομοιάζει με **αναισθησία**.

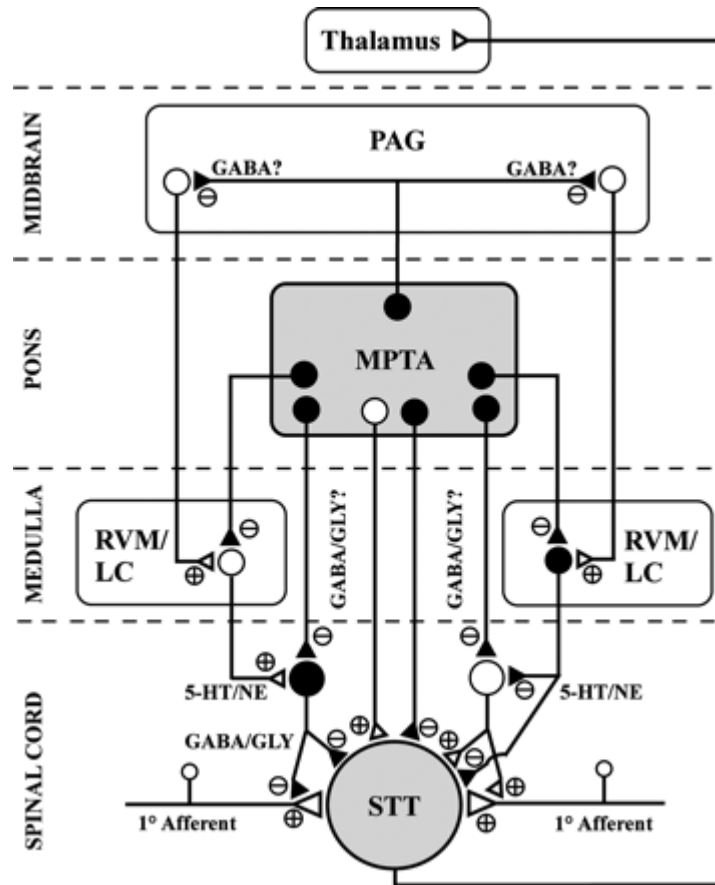
Ο ρόλος του GABA-ergic system στην πρόκληση διαφοροποιήσεων του επιπέδου συνείδησης

- Με τη χρήση νευροαπεικονιστικών μεθόδων, έχουν εντοπισθεί 4 οδοί (pathways) από την περιοχή ΜΡΤΑ προς ανώτερα τμήματα του ΚΝΣ, οι οποίοι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο κατά το συγχρονισμό περιοχών του εγκεφάλου, σε επίπεδο ηλεκτροφυσιολογίας (κατά την ενεργό συνειδητότητα), καθώς και κατά την απώλεια συνείδησης:
- **1^η οδός:** ΜΡΤΑ – θάλαμος – φλοιός.
- **2^η οδός:** ΜΡΤΑ - πυρήνες γέφυρας/μεσεγκεφάλου, διεγκεφάλου και βασικού πρόσθιου εγκεφάλου- φλοιός (ανιόν “arousal system”).
- **3^η οδός:** ΜΡΤΑ - άλλα υποφλοιϊκά τμήματα του εγκεφαλικού στελέχους, όπως είναι η περιοχή του διαφράγματος, ο υποθάλαμος, το σύστημα ραβδωτού - ωχράς σφαίρας (τα τμήματα αυτά επηρεάζουν έμμεσα την παράμετρο “arousal” του εγκεφαλικού φλοιού και το ρυθμό θ του ιπποκάμπου).
- **4^η οδός:** ΜΡΤΑ – φλοιός.
- Στο σύστημα των οδών αυτών, παρατηρείται σύστημα feedback (από τα ανώτερα τμήματα προς το ΜΡΤΑ).

MPTA



MPTA & GABA-ergic system



MPTA & GABA-ergic system & Συνείδηση

- Τα φάρμακα της τυπολογίας των βαρβιτουρικών που προκαλούν αναισθησία, καθώς και ανάλογοι (φαρμακολογικοί) παράγοντες, ενισχύουν, πιθανότατα, μέσω μικροέγχυσης τους στο MPTA, την παρεμποδιστική δράση του MPTA/GABA-ergic system με αύξηση του ρυθμού έκκλησης GABA (από τους προσυναπτικούς νευρώνες προς τους μετασυναπτικούς).
- Τούτο τροποποιεί τη λειτουργία μίας ή περισσοτέρων οδών από το MPTA προς τα ανώτερα τμήματα του εγκεφάλου, με συνοδό συνέπεια την απώλεια συνείδησης.

Δεύτερο ερώτημα

- Δεδομένης της χορήγησης **diazepam** (benzodiazepine) και **αντιψυχωσικών φαρμάκων** (haloperidol, zuclopenthixol, asenapine) **πριν από την πτώση του επιπέδου συνείδησης και παρεμποδισμού του αναπνευστικού συστήματος** [αμφότερες οι παράμετροι ελέγχονται από το **GABA-ergic system** (Votey et al., 1991)], **θα μπορούσε να υφίσταται αλληλεπίδραση ανάμεσα στο Dopaminergic και στο GABA-ergic system;**

Βιβλιογραφική ανασκόπηση

- Tepper JM and Lee CR. (2007), *GABAergic control of substantia nigra dopaminergic neurons*, Prog Brain Res.;160:189-208.
- McLeod MC, Sundram S, Dean B (2008), *Treatment with haloperidol and diazepam alters GABA(A) receptor density in the rat brain*, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 15;32(2):560-7.
- Ogren SO and Fuxe K. (1988), *D1- and D2-receptor antagonists induce catalepsy via different efferent striatal pathways*, Neurosci Lett 1988 Jun 29;89(2):258.

Υφίσταται σχέση ανάμεσα στο Dopaminergic system και στο GABA-ergic system;

- Τουλάχιστον το 70% των προσαγωγών οδών των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας (substantia nigra) ανήκουν στο GABAergic system.
- Το μεγαλύτερο τμήμα αυτών προέρχεται από το νέο-ραβδωτό, την ωχρά σφαίρα (external) και από τη μέλαινα ουσία (pars reticulata).
- Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες της μέλαινας ουσίας εκφράζουν αμφότερους τους GABA(A) και GABA(B) υποδοχείς, οι οποίοι παρεμποδίζονται από την τοπική έγχυση αγωνιστών των αντίστοιχων υποδοχέων τόσο in vivo, όσο και in vitro (Tepper and Lee, 2007).

Υφίσταται σχέση ανάμεσα στο Dopaminergic system και στο GABA-ergic system;

- Βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων οι υποδοχείς GABA(A) υφίστανται τροποποιήσεις στο ΚΝΣ των ασθενών με σχιζοφρένεια (McLeod et al., 2008).
- Κατά την κλινική πράξη, συχνά, συγχορηγούνται αντιψυχωσικά φάρμακα και βενζοδιαζεπίνες για την αντιμετώπιση της σημειολογίας της ψυχωσικής διαταραχής.
- Είναι πολύ πιθανό το ότι οι τροποποιήσεις στους υποδοχείς GABA(A) των ασθενών με σχιζοφρένεια οφείλονται στο συνδυασμό αυτών των φαρμακολογικών ουσιών.

Υφίσταται σχέση ανάμεσα στο Dopaminergic system και στο GABA-ergic system;

- Στην υπό αναφορά μελέτη (McLeod et al., 2008) πραγματοποιήθηκε ποσοτικός προσδιορισμός των 1) GABA binding site ([³H]muscimol) και 2) benzodiazepine binding site ([³H]flumazenil) στο ΚΝΣ επίμυων οι οποίοι έλαβαν αγωγή είτε με αλοπεριδόλη, είτε με diazepam ή με αλοπεριδόλη ΚΑΙ diazepam.
- **Κύρια ευρήματα:**
- Η χορήγηση diazepam ή ο συνδυασμός diazepam ΚΑΙ αλοπεριδόλης οδηγεί σε εκλεκτική αύξηση των GABA binding sites στο θάλαμο, αλλά η χορήγηση ΜΟΝΟΝ αλοπεριδόλης οδηγεί σε εκλεκτική μείωση των GABA binding sites στην ίδια περιοχή και σε αύξηση αυτών στον υποθάλαμο.

Υφίσταται σχέση ανάμεσα στο Dopaminergic system και στο GABA-ergic system;

- Η χορήγηση είτε diazepam, είτε αλοπεριδόλης και ο συνδυασμός των δύο αυτών δραστικών ουσιών, οδηγεί σε σημαντική μείωση του αριθμού των benzodiazepine binding sites στο ΚΝΣ (ευρύτερη περιοχή) των επίμυων.
- **Εξαιρέση:** Παρατηρείται αύξηση στον αριθμό των benzodiazepine binding sites στο μετωπιαίο λοβό (ειδική περιοχή) των επίμυων στους οποίους χορηγήθηκε diazepam.

Υφίσταται σχέση ανάμεσα στο Dopaminergic system και στο GABA-ergic system;

- **Συμπέρασμα:**
- Η χορήγηση αλοπεριδόλης, diazepam ή ο συνδυασμός αυτών των δραστικών ουσιών οδηγεί σε σύνθετες τροποποιήσεις των υποδοχέων GABA(A), με αντίστοιχες, διαφορετικές, εκβάσεις της κλινικής εικόνας, κατά την αντιμετώπιση ενός ψυχωσικού επεισοδίου (McLeod et al., 2008).

Υφίσταται σχέση ανάμεσα στο Dopaminergic system και στο GABA-ergic system;

- Η επαγόμενη καταληψία (catalepsy) από D2-antagonists προκύπτει κυρίως από ενεργοποίηση των strio-pallidal GABA pathways (ραβδωτό-ωχρά σφαίρα), ενώ η επαγόμενη καταληψία από D1-receptor antagonists προκύπτει, κυρίως, από αυξημένη δραστηριότητα των GABA pathways ανάμεσα στη μέλαινα ουσία και στο θάλαμο (Ogren and Fuxe, 1988).

Τρίτο ερώτημα

- Η ασθενής εμφανίζει στον Axis III νοσηρή παχυσαρκία (**αυξημένη ποσότητα λιπώδους ιστού** στο σώμα της).
- Θα μπορούσε ο συγκεκριμένος παράγοντας να επιδρά **στη φαρμακοκινητική** και **στη φαρμακοδυναμική** κάποιας δραστικής ουσίας ή κάποιων δραστικών ουσιών;

Βιβλιογραφική ανασκόπηση

- Marcucci F., Fanelli R., Frova M., Morselli P.L., (1968), *Levels of diazepam in adipose tissue of rats, mice and man*, European Journal of Pharmacology, Volume 4, Issue 4, 464-466.

Λιπώδης ιστός & Diazepam

- Στο λιπώδη ιστό παρατηρείται συγκέντρωση diazepam 30min μετά τη χορήγηση i.v., ενώ 5 ώρες μετά τη χορήγηση η diazepam προσδιορίζεται, ποσοτικά, στο λιπώδη ιστό των επίμυων (Marcucci et al., 1968).
- Στον ανθρώπινο οργανισμό, αντίστοιχα, η συνεχής χορήγηση diazepam, έχει σαν αποτέλεσμα τη συσσώρευση της δραστικής ουσίας στο λιπώδη ιστό.

Τέταρτο ερώτημα

- Η **asenapine** επηρεάζει το **GABA-ergic system**;
- Ποια η **επιρροή** της **asenapine** (sycrest), νέα δραστική ουσία με μηχανισμό δράσης υπό διερεύνηση, επί του επιπέδου συνείδησης, λαμβάνοντάς την υπόψιν ως **ανεξάρτητη μεταβλητή** (αλλά και ως συν-μεταβλητή);

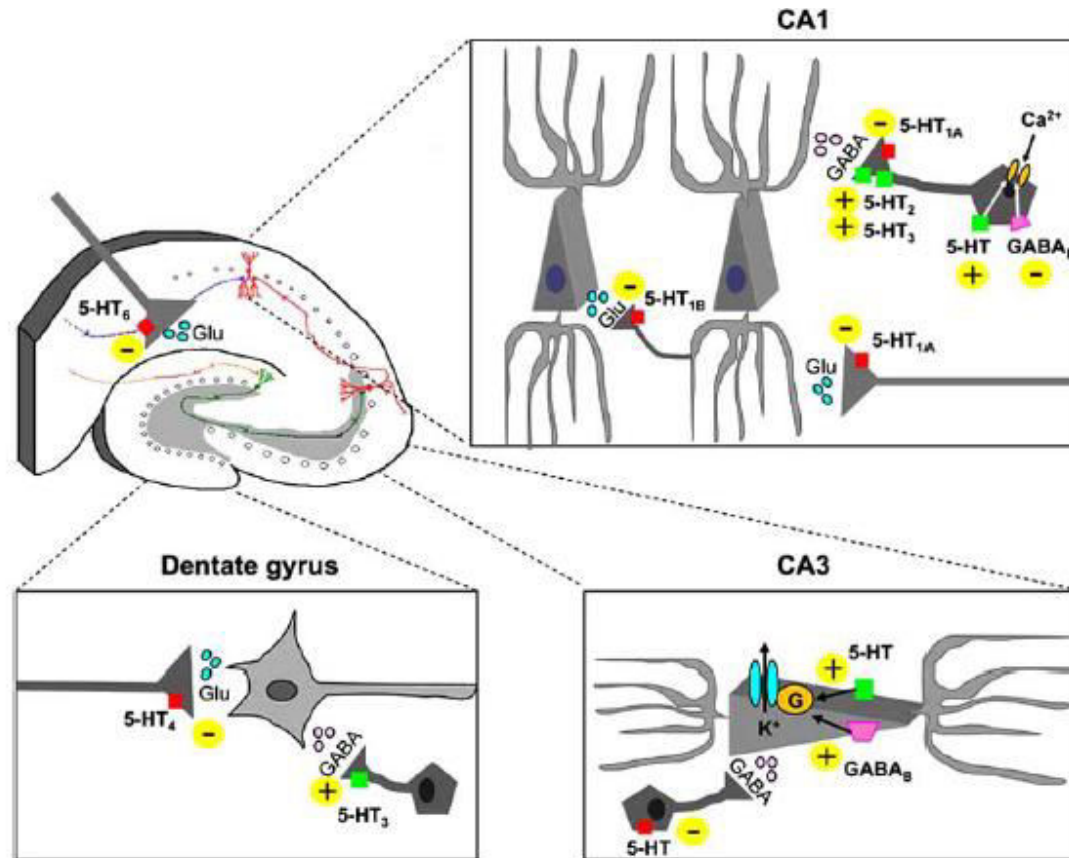
Βιβλιογραφική ανασκόπηση

- Reynolds G., (2011), *Receptor mechanisms of antipsychotic drug action in bipolar disorder-focus on asenapine*, Ther Adv Psychopharmacol., Dec; 1(6): 197-204.
- Ciranna L., (2006), *Serotonin as a Modulator of Glutamate- and GABA-Mediated Neurotransmission: Implications in Physiological Functions and in Pathology*, Current Neuropharmacology, 4, 101-114 101.

Asenapine: Μηχανισμός δράσης & σχέσης αυτού με το GABA-ergic system

- Ο μηχανισμός δράσης της **asenapine** με σκοπό την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας βασίζεται στον **ανταγωνισμό των D-2 και 5-HT_{2A} υποδοχέων** (Reynolds, 2011).
- Από τα βιβλιογραφικά δεδομένα, προκύπτει ότι **υφίσταται σχέση αλληλεξάρτησης ανάμεσα στον παράγοντα 5-HT και στον παράγοντα GABA** (Ciranna, 2006).

Ιππόκαμπος: Παράδειγμα αλληλεπίδρασης 5-HT & GABA



Asenaprine & Συνειδητότητα

- Το **9.0909%** των ασθενών που λαμβάνουν **asenaprine** εμφανίζουν **πτώση επιπέδου συνείδησης ή απώλεια συνείδησης.**

(Πηγή: FactMed, διαδίκτυο)
(αξιοπιστία: ?).

Συμπεράσματα

1^{ου} κλινικού περιστατικού

- Δεδομένης της επαναφοράς του επιπέδου συνειδητότητας, μέσω ενδοφλεβίου εγχύσεως ανταγωνιστή του υποδοχέος των βενζοδιαζεπινών (**Flumazenil**) και με βάση την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, συμπεραίνουμε ότι για την κλινική εικόνα της ασθενούς (στα πλαίσια της ιδιοσυγκρασίας της)- πιθανότατα- ενοχοποιούνται οι ακόλουθοι παράγοντες για την πτώση επιπέδου συνείδησης:
 - Diazepam (stedon).
 - Haloperidol+Zuclopendixol + Asenapine (ενισχυτές της δράσης της diazepam μέσα από διαφορετικά μονοπάτια).
 - Παχυσαρκία (λιπώδης ιστός/diazepam).
 - Asenapine (sycrest).

2^ο κλινικό περιστατικό

- Κατά την εφημερία της 30^{ης} Απριλίου ο εφημερεύων χειρουργός των ΤΕΠ Πα.Γ.Ν.Η. απευθύνθηκε στην κλινική μας, καθώς εξέτασε ασθενή, με πτώση επιπέδου συνείδησης. Η ασθενής νοσηλευόταν σε Ιδιωτική Ψυχιατρική κλινική.
- Στο ενημερωτικό της ασθενούς υπήρχε η καταγραφή της διάγνωσης (Ψυχωσική συνδρομή) και η αγωγή της, η οποία συμπεριελάμβανε μόνον αντιψυχωσικά φάρμακα.

2^ο κλινικό περιστατικό


- Η ασθενής ήταν ληθαργική, δεν ήταν δυνατόν να οδηγηθεί σε αφύπνιση, μέσω λεκτικών ερεθισμάτων και δεν αντιδρούσε στα επώδυνα ερεθίσματα.
- Στο πρόσωπό της ήταν διακριτό οίδημα στο αρ. βλέφαρο και εκχυμώσεις. Τόσο το οίδημα, όσο και οι εκχυμώσεις θα μπορούσαν να είχαν προκληθεί από τραύμα με θλόν όργανο ή από πτώση της ασθενούς.

2^ο κλινικό περιστατικό

- **Υπόθεση:**
- Θα μπορούσε να παρουσιάζει πτώση του επιπέδου συνειδητότητας, εξαιτίας λήψης βενζοδιαζεπινών (και αυτό να μην είχε καταγραφεί στο ενημερωτικό);
- **Επαλήθευση υπόθεσης:**
- Χορήγηση 1 amp. Flumazenil ενδοφλεβίως.
- **Αποτέλεσμα:**
- Η ασθενής εντός 20-30 sec. ανέκτησε συνειδητότητα και ήταν σε θέση να επικοινωνήσει πλήρως.

Συμπεράσματα

- Βάσει των δύο κλινικών περιστατικών επαληθεύονται οι αναφορές της βιβλιογραφίας (Votey et al., 1991).
- Πιο συγκεκριμένα, η **flumazenil** αποτελεί δραστική ουσία, χρήσιμη στην κλινική πράξη για:
 - 1) Αναστολή της επίδρασης των βενζοδιαζεπινών τόσο στο ΚΝΣ, όσο και στο αναπνευστικό σύστημα, ενώ είναι δυνατόν:
 - 2) Να αποτελέσει εργαλείο διαγνωστικό για πιθανή χρήση βενζοδιαζεπινών από ασθενή, η οποία (χρήση) δεν αναφέρεται κατά την εκτίμησή του στην οξεία φάση.



**Η χρήση της flumazenil
κατά την αντιμετώπιση μεταβολών του επιπέδου
συνειδητότητας σε ψυχιατρικούς ασθενείς**

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας