

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Nestabilní angina pectoris

Společně s non-Q a Q-infarktem myokardu patří nestabilní angina pectoris (NAP) mezi takzvané akutní koronární syndromy. Nemocné s NAP a Q-infarktem myokardu lze často od sebe odlišit až za několik hodin nebo dnů, než jsou dostupné hodnoty kardiaselektivních enzymů.

Pro patogenezi všech akutních koronárních syndromů je společná disrupce formovaného sklerotického plátu. V předtím minimálně zúžené koronární tepně náhle vznikne úplný nebo téměř úplný uzávěr. Tepenné léze u nemocných s NAP jsou v koronarografickém zobrazení nejčastěji excentrické.

Zralé pláty mají dvě části – na lipidy bohaté jádro a fibrózní čepičku. Pro sklerotické pláty postižené fisurou nebo rupturou jsou typická jádra s velkými, excentricky uloženými lipidovými depozity, infiltrovanými pěnými buňkami. K ruptuře většinou dochází v místě největšího mechanického stresu – připojení fibrózní čepičky k přilehlé zdravé intimě nebo na vyklenutých částech lipidových depozit. Fisury, které se objevují v oslabené fibrózní čepičce a ne v místech vystavených největšímu mechanickému namáhání, jsou vyvolány proteinázami vylučovanými makrofágy, které enzymaticky fibrózní čepičku rozkládají.

Po prasknutí plátu vede komplexní interakce mezi lipidovým jádrem, buňkami hladkého svalu, makrofágy a kolagenem ke vzniku lokální trombózy. Lipidové jádro je výborným substrátem pro tvorbu destičkového trombu. Buňky hladkého svalu a pěnové buňky v jádře produkují tkáňový faktor, který v krvi interaguje s aktivovaným faktorem VII (VIIa) a iniciuje tak kaskádu enzymatických reakcí, vedoucích k tvorbě trombinu a k ukládání fibrinu. Jakákoliv disrupce endoteliální stěny vyvolá agregaci a degranulaci trombocytů s následnou vazokonstrikcí a další propagací trombu. Systémové faktory a zánět se také zřejmě účastní navození intermitentní trombózy, charakteristické pro NAP. Proteiny akutní fáze, cytokiny a chronické zánětlivé procesy představují systémový stimulus pro zvýšenou produkci tkáňového faktoru, hyperkoagulaci a zvýšenou agregaci trombocytů.

Epizodické vazospazmy se na patogenezi NAP podílejí jen okrajově narušováním již existujících koronárních sklerotických plátů a usnadněním penetrace makrofágů. Alternativním mechanismem zužujícím cévní lumen může být rychlá proliferace a migrace buněk hladkého svalu v odpovědi na poškození endotelu. Náhlé konformační změny tvaru a velikosti léze následkem expanze hladkého svalu mohou vést k relativně rychlému zúžení lumen a k ischemickým příznakům. Současnými technikami však nelze rozlišit mezi pacienty, jejichž akutní příznaky jsou vyvolány konvenční rupturou plátu a nemocnými s příznaky v důsledku malých erozí nebo konformačních změn koronárních plátů bez jejich ruptury.

Kyselina acetylsalicylová (KAS) ireverzibilně blokuje cyklooxygenázu její acetylací a brání tak tvorbě tromboxanu A₂ (TXA₂). Rozsáhlé studie potvrdily 51–72% redukci

rizika koronární smrti, vzniku fatálního a nefatálního infarktu myokardu u nemocných s NAP, kterým byla podávána KAS. V současnosti se doporučuje začít 160 mg KAS/den. Dlouhodobá udržovací dávka by se měla pohybovat mezi 80 až 325 mg/den. Schopnost KAS snižovat agregaci trombocytů je však omezená, protože aktivaci trombocytů navozenou ADP, kolagenem a nízkými koncentracemi trombinu blokuje pouze částečně. Kromě toho KAS vůbec neinhibuje adhezi krevních destiček.

Alternativou KAS druhé volby v léčbě NAP je **ticlopidin**. K prevenci trombózy po zavedení intrakoronárního stentu se používá spolu s KAS. Ticlopidin blokuje ADP zprostředkovanou agregaci trombocytů a transformaci destičkového receptoru pro fibrinogen. Ticlopidin se používá u nemocných přecitlivělých na KAS nebo při její gastrointestinální intoleranci. Komplikací léčby může být závažná granulocytopenie.

Clopidogrel, příbuzný ticlopidinu, působí na aktivaci glykoproteinového IIb/IIIa komplexu prostřednictvím ADP a efektivně inhibuje agregaci destiček. Má méně nežádoucích účinků než ticlopidin, nevyvolává neutropenii. Studie z roku 1996 sledovala 19 185 pacientů s CMP, infarktem myokardu nebo symptomatickou ICHDK. Během průměrné doby sledování 1,9 roku prokázal clopidogrel vyšší efektivitu než KAS při redukci kombinovaného rizika ischemické CMP, infarktu myokardu nebo smrti z cévních příčin. Při nezávislé analýze podskupiny s infarktem myokardu tento efekt však chyběl.

Glykoprotein IIb/IIIa je destičkový receptor pro adhezivní proteiny jako fibrogen a von Willebrandův faktor. **Antagonisté destičkového glykoproteinového receptoru IIb/IIIa** maximálně inhibují finální, společnou cestu adheze, aktivace a agregace trombocytů. V této skupině léků jsou rozlišovány 3 skupiny: myši-lidské chimérické protilátky (abciximab), syntetické peptidy (eptifibatide) a syntetické nepeptidové látky (tirofiban, lamifiban). Při podání s nefrakcionovaným heparinem a KAS u nemocných s invazivní koronární intervencí snižují antagonisté glykoproteinu IIb/IIIa 30-denní riziko smrti, infarktu myokardu a potřebu opakované revaskularizace. Samostatně však nemají na mortalitu žádný vliv. Kombinovaná léčba tirofibanem, KAS a nefrakcionovaným heparinem, ve srovnání s KAS a nefrakcionovaným heparinem, signifikantně snížila v 7 a 30denním sledování výskyt nového infarktu myokardu nebo smrti. V 6měsíčním sledování však zde nebyl žádný rozdíl a velké krvácivé komplikace byly u obou skupin stejné. Největší studie s těmito léky u NAP a non-Q infarktu myokardu prokázala, že kombinace eptifibatidu, nefrakcionovaného heparinu a KAS, ve srovnání s KAS a nefrakcionovaným heparinem, ve 30denním sledování významně snížila incidenci smrti nebo infarktu myokardu. Významnější vliv na mortalitu ale prokázán nebyl a podávání eptifibatidu bylo spojeno se zvýšeným krvácením. Včasný a silný antiagregační efekt této skupiny léků má u NAP dobré výsledky. Mnohé otázky, týkající se klinického pou-

žití stále zůstávají nezodpovězené – optimální dávka (maximální antiagregační účinek – minimální riziko krvácení), trvání léčby, způsob podávání léku, nejúčinnější látka v této skupině a optimální kombinace s jinými léky (trombolytika, LMWH...).

Podle současných praktických doporučení se v léčbě NAP používá kombinace nefrakcionovaného heparinu s KAS. Tato léčba je spojená s mnohem nižší (33 %) incidencí infarktu myokardu, než samostatné podávání KAS. Maximální trvání kontinuální infuze heparinu by u již bezpříznakových nemocných nemělo přesáhnout 48 hodin, protože delší podávání může být spojeno s vyšším výskytem smrti nebo infarktu myokardu. Pokud bolesti přetrvávají, v infuzi je nutné pokračovat až do invazivní intervence.

Oproti nefrakcionovanému heparinu mají LMWH předvídatelný farmakokinetický profil, vysokou biologickou dostupnost, dlouhý plazmatický poločas a snadný způsob aplikace bez potřeby monitorovat aPTT. Účinnost různých LMWH v léčbě NAP se liší, zřejmě podle poměru anti-f.Xa: anti-IIa. Preparáty s nízkým poměrem mají tento účinek obdobný jako nefrakcionovaný heparin, zatímco LMWH s vysokým poměrem mají účinnost vyšší. V léčbě akutních koronárních syndromů LMWH stále zůstává mnoho nezodpovězených otázek – nejvhodnější preparát, dávka a délka podávání.

Ve srovnání s nepřímými inhibitory trombinu (nefrakcionovaný heparin, LMWH), které vážou faktor IIa a faktor Xa, **přímá antitrombotika** inhibují tvorbu trombinu přímo, nezávisle na aktivitě antitrombinu III. V inhibici tvorby trombinu jsou indirektní antitrombotika (hirudin, hirulog, argatroban, efegatran, inogatran) účinnější než nepřímé inhibitory trombinu. Doposud nebyla ještě zhodnocena účinnost a bezpečnost přímých antitrombotik v léčbě NAP.

U pacientů po infarktu myokardu je monoterapie **warfarinem** (INR 2,0–3,0) v prevenci smrti nebo rekurentního infarktu stejně účinná jako léčba KAS. Zda kombinace warfarinu s KAS může dále zlepšit prognózu zůstává nejasné. V poslední době se v léčbě NAP zkouší kombinace mírnější warfarinizace (INR 2,0–2,5) s KAS. Tato léčba má signifikantně lepší klinické a koronarografické výsledky než monoterapie KAS, bez rozdílu v četnosti krvácivých komplikací.

Nedávne rozsáhlé klinické studie jasně prokázaly, že **trombolytická léčba** nemá u pacientů s NAP význam.

Mezi léky s přesvědčivým antianginózním efektem patří **betablokátory**, které snižují potřebu kyslíku myokardem. Uplatňují se u NAP i infarktu myokardu. Studie na 4 700 pacientech s NAP prokázala v podskupině léčené betablokátozem 13% redukci infarktu myokardu. Účinnost různých betablokátorů je obdobná.

Co se týká antianginózní léčby **nitráty**, chybí přesvědčivá data o redukci mortality nebo vzniku nového infarktu myokardu. Antiischemický účinek nitrátů je zprostředkován snížením potřeby kyslíku myokardem, snížením srdečního preloadu a afterloadu, mírnou koronární vazodilatací, zvýšením kolaterálního koronárního oběhu, snížením pohotovosti k vazospazmům a inhibicí agregace destiček. In-

travenózní aplikace nitroglycerinu je u NAP léčbou první linie. Tolerance se může vyvinout již během 24 hodin kontinuálního podávání. Suplementace antioxidanty, zvláště vitamínem C, brání rozvoji tolerance.

Obě skupiny **kalciových blokátorů** (dihydropyridinové – nifedipin, nedihydropyridinové – diltiazem, verapamil) mají vazodilatační účinky a snižují krevní tlak. Dihydropyridiny mají větší vazodilatační účinek, méně inhibují sinusový a atrioventrikulární uzlík a mají menší negativní inotropní efekt. Metaanalýza studií s nemocnými s NAP, léčených kalciovými blokátory, nezjistila žádný vliv těchto léků na incidenci smrti nebo infarktu myokardu. Léčba nifedipinem byla ve srovnání s placebem spojená se 16% nárůstem rizika infarktu myokardu nebo rekurentní anginy. U nemocných s NAP bez postižení systolické funkce, má léčba nedihydropyridinovými kalciovými blokátory příznivý vliv. Jejich použití by mělo být rezervováno pro nemocné, u kterých jsou betablokátory kontraindikovány nebo pro nemocné s refrakterními symptomy, bez ohledu na léčbu KAS, nitráty a betablokátory.

Po 48 hodinách se stav u 80 % nemocných s NAP stabilizuje. Poté je nutné provést vyšetření (zátěžový test, perfuzní scintigrafie, Holterovo monitorování) ke stratifikaci rizika, aby bylo možné zjistit, které nemocné lze bezpečně léčit konzervativně a kteří vyžadují revaskularizaci myokardu.

NEJM, 342, 2000, 101–114

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Úzkost a deprese u populace nad 60 let věku

Obě tyto nemoci jsou častým průvodcem stáří. Jejich prevalence je výrazně vyšší u pacientů s nějakým současným základním chronickým onemocněním. Poznání obou těchto poruch však není snadné, a to zvláště tehdy, kdy jejich závažnost není taková, aby jednoznačně vedla ke správné diagnóze. Zvláštní diagnostický problém představuje to, že somatické příznaky jsou nespecifické a mohou přicházet v souvislosti jak s depresivní poruchou, tak i se stařecskou multimorbiditou.

Frekvence obou poruch byla nyní sledována u 622 náhodně vybraných jedinců nad 60 let věku, průměrný věk činil 69,5 let, s 56 % ve studii lehce převažovaly ženy.

Nápadné faktory pro úzkost vykazovalo 7,6 % a pro depresi 27 % jedinců. O celkovém psychickém distress-syndromu bylo možno mluvit u 32 % jedinců, ženy byly postiženy častěji. Nedalo se však mluvit o nějakém signifikantním vlivu věku na tyto poruchy.

Úzkost a depresivita signifikantně častěji korelovaly s únavovým syndromem a se subjektivními tělesnými potížemi, a tím i signifikantně negativně s životními kvalitami postižených. U nespecifických tělesných potíží a u všeobecného únavového syndromu by se tedy měl provést u všech starších lidí vedle somatického vyšetření i test na přítomnou úzkost či depresivitu. Ten je dnes prezentován pod pojmem HADS (hospital anxiety and depression scale).

Schwarz, R., Gunzelmann, T., Hinz, A. a ost.

Dtsch. med. Wschr., 126, 2001, č. 21, 611–615. -BF-

Galapentin zlepšuje tělesnou výkonnost pacientů s Alzheimerovou nemocí

Tento nový lék je allosterickým modulátorem galantaminu (Reminyl) a byl v placebo kontrolované studii vyzkoušen u 635 pacientů s lehčí až středně těžkou demencí. Lék byl podán ve dvou různě vysokých dávkách.

Pacienti, kteří po dobu roku užívali kontinuální dávky 24 mg denně, nevykázali při kontrolních testech nižší výkonnostní niveau, než tomu bylo na začátku studie. Lék znamenal velkou úlevu jak pro pacienty, tak i pro jejich rodinné příslušníky. Následně 6 měsíců trvající placebo kontrolované sledování těchto pacientů nemohlo potvrdit jinak takřka jistou progresi základního onemocnění.

Raskind, M. A. Fortachr. Neurol. Psychiatr., 69, 2001, 6, 292. -BF-

Vede střídmy konzum alkoholu ke kardiovaskulární prevenci?

Dnes se často vyslovuje názor, že dvě až tři skleničky vína či piva během dne jsou zdravé pro srdce i oběh. Není také pochyb o tom, že tento názor zní pro uši jedince se srdeční nedostatečností velmi příjemně. Je však pravda, že i malý konzum alkoholu vede k časnější smrti těchto jedinců místo toho, aby jejich srdce chránil. Je však třeba upravit místo toho, aby jejich srdce chránil. Je však třeba pravdě říci, že efekt středního konzumu alkoholu na srdce a oběh nelze posuzovat paušálně, ale naopak zcela individuálně, protože každý jedinec s kardiovaskulárním onemocněním může v tomto ohledu reagovat velmi rozdílně. Situace při středním konzumu alkoholu je také zcela odlišná ve Skandinávii či v jižních zemích Evropy jak co do četnosti, tak i výšky konzumu alkoholu. Známá preference červeného vína hlavně ve Francii, která je připisována obsahu polyfenolů, nebyla v praxi nikdy potvrzena. Pro zdravé i koronárně nemocné pacienty, tedy podle názoru expertů platí, že mírný konzum vína či piva nevede. Vyšší dávky je však třeba pro obě skupiny považovat za obecně toxické. U hypertoniků neexistuje žádný striktní zákaz pití, ale tito pacienti by se přece jen měli alkoholu dobrovolně vzdát. U pacientů s maligními poruchami srdečního rytmu platí striktní zákaz pití alkoholu, u srdeční insuficience je alkohol generálně zakázán. Alkohol tedy nelze považovat za žádný medikament, který by měl pro srdce preventivní význam.

Teussen, S., Ertl, G.: MMW-Fortschr. Med., 143, 2001, 21, 6-8. -BF-

Migrenózní bolest hlavy: u těžkých atak je triptan nezbytnou terapií

Diagnostika a terapie není v tomto ohledu lehkým problémem. Dnes je podle expertů známo 165 variant této bolesti, nejčastěji jde vedle bolesti z kontrakce svalů o migrénu. Charakter migrenózních atak je dobře znám, spolupřítomny mohou být i takové nežádoucí účinky, jako je nevolnost a zvracení či citlivost na hluk a na světlo.

I když patogeneza migrény není do detailů známa, nelze vyloučit ani dědičnou připravenost k těmto bolestem. K rozhodujícím vyvolávajícím faktorům patří stres, předčasná ra-

dost, menstruace, změny počasí, extrémní tělesná námaha, nepravidelný konzum potravy a některé vůně.

Příčinnou léčbu zatím neznáme, na místě jsou léky, které mírní potíže či přerušují záchvat bolesti. Terapie by se měla orientovat podle stupně závažnosti bolesti. Dnes jsou metodou volby triptany, nejlepší biologickou využitelnost vykazuje almotriptan (Almogram), dávka 12,5 mg začne účinkovat již za 30 minut. U 18 až 27 % pacientů dochází k recidivě bolesti, ketrá však reaguje na opakovanou léčbu. Lék je ze všech triptanů nejlépe snášen, nežádoucí vedlejší příznaky vznikají jen u asi 0,2 % pacientů. Účinnost léku přetrvává i při jeho dlouhodobém užívání.

Heinze, A. MMW-Fortschr. Med., 143, 2001, 28/29, 55. -BF-

Osud žen s poruchami příjmu potravy

V jedné australské studii bylo po dobu 5 let prospektivně sledováno 95 pacientek s anorexia nervosa, 88 s bulimií a 37 s blíže nespecifikovatelnými problémy při příjmu potravy. Průměrný věk těchto žen byl 23 let, průměrná výchozí váha činila v těchto třech sledovaných skupinách 44,8; 62,6 a 57,1 kg při průměrné tělesné výšce kolem 165 cm, doba trvání poruchy výživy trvala u sledovaných žen 6,4 až 7,4 let. Studii dokončilo 216 (98 %) žen, během studie zemřely 3 ženy s anorexií, 2 z třetí blíže nespecifikované skupiny a žádná z bulimiček. Čtyři z těchto 5 úmrtí měla zjevnou souvislost se základní poruchou výživy. Žádné rozdíly mezi sledovanými ženami nebyly nalezeny v tom, zda ženy už byly před začátkem této studie v nějaké lékařské péči či nikoliv, jaká byla jejich prognóza co do přežití, jaké byly jejich příznaky, vztah k vlastní postavě či pokud šlo o psychomotorické funkce. Roli nehrálo ani to, zda byly tyto ženy léčeny na klinice nebo v soukromých či státních psychiatrických ústavech.

Prognóza je především určována intenzitou poruch, ne ale dobou trvání nemoci či počátečními příznaky. Protože u poměrně značného počtu pacientek s anorexií došlo k růstu váhy bez nějakých speciálních terapeutických opatření, lze říci, že prognóza nemoci je dnes jako dříve vážná a že doporučované léčebné postupy mají jen malý efekt.

Ben-Towin, D. I., Kay, W., Gilch-Rist, P. a ost. Lancet, 357, 2001, 4, 9264, 1254-1257. -BF-

Terapeutická věrnost astmatiků

Studie v tomto ohledu ukázaly, že na rady svého lékaře o správném užívání inhalačních kortikoidů korektně reaguje jen malá část pacientů. Tito pacienti ale přesto svého lékaře ujišťují, že dodržují léčbu přesně podle jeho rady, přitom však užívají celou řadu triků, protože si v podstatě nechťejí svého lékaře rozházet. Studie v tomto ohledu ukázaly, že pacienti svoji léčbu nepochybně šidí. Při objasňování celé této problematiky se sahalo k tomu, že pacienti dostávali svoje inhalátory se zabudovanými mikročipy, které pak přesně ukázaly, kolikrát pacient za den svůj lék skutečně inhaloval či jej prostě „vyfoukl do vzduchu“. Na podkladě přímého dotazu lékaře, zda pacient svoji léčbu skutečně užíval bylo možno konstatovat, že správně a korektně svo-

ji léčbu užívá jen asi jedna třetina pacientů. Navíc jen každý čtvrtý pacient inhaloval tolikrát denně, kolikrát měl. To též platilo i o medikamentech: čím častěji je pacient musel brát, tím víc v tomto ohledu hřešil. Jen překvapivě malý počet astmatiků užívá svůj inhalátor zcela bezchybně. Jiným testem bylo to, že se inhalátor s obsahem určité léčebné substance vážil. I na tento trik však pacienti přišli, takže před další kontrolou nebylo výjimkou, že pacient pouštěl během posledních tří hodin před kontrolou u lékaře inhalovanou látku třeba stokrát jen do vzduchu.

Astmatikům se tedy dá, alespoň v určitých případech, jen málo věřit, pacient však dovede svoji malou lékovou věrnost mistrně skrývat už proto, že se nechce se svým lékařem dostat do nějakého sporu.

Wiedemann, B. MMW-Fortschr. Med., 143, 2001, 22, 4-5. -BF-

Výživa u těhotných

Průběh gravidity je výrazně ovlivňován přísunem makro- a mikroživin. Stav výživy u nastávající matky má vliv nejen na její zdraví, ale i zdraví dítěte. Plnohodnotná výživa také stojí na prvním místě při prevenci těch nemocí, kterým lze touto cestou předjet.

Dnes již jsou známy tzv. referenční hodnoty, které jsou důležité k zabezpečení důležitých metabolických, fyzických a psychických funkcí u každé zdravé těhotné. Podle dnešních názorů by měla žena začínat svoje těhotenství určitým potravinovým předzásobením, často se však stává, že některé ženy mají při začátku gravidity nejen příliš nízkou tělesnou váhu, ale jsou navíc nedostatečně zásobeny např. jodem, kyselinou listovou a kalcium. Přísun těchto živin je tedy nutné plně respektovat. Žádoucí nárůst tělesné váhy během gravidity závisí na výchozí váze před tímto pro ženu novým obdobím. Ta se vypočítává podle body-mass-indexu, který udává počet kilogramů na plošný metr jejího tělesného povrchu.

Nízká přednatální váha nutně vede i k nižší porodní váze dítěte, které vykazuje menší tělesnou velikost, a je tedy považována za rizikový faktor pro perinatální mortalitu. Jestliže pak je oslaben příjem energie i během gravidity, pak nedojde k fyziologické expanzi krevní plazmy, takže děloha a placenta jsou sníženy prokrveny. To pak zavinuje pokles diaplacen-

tárního přívodu živin a redukcí placentární masy. Tento nepříznivý vývoj však lze ve většině případů vyrovnat nadměrným nárůstem tělesné váhy během gravidity.

Celkový energetický nárůst přívodu by se měl u těhotné s normální váhou během gravidity zvýšit o 12 %, z toho by měla více než polovina připadnout na sacharidy, 30 až 35 % na tuky a 8 až 10 % na bílkoviny. Celkový kalorický příjem takového těhotné by měl činit 2445 kcal denně.

Pokud jde o vegetariánskou výživu, pak jsou známy její tři typy: 1. vegánská strava bez jakýchkoliv zvířecích produktů a to i bez mléka a vajec (a někdy i medu), 2. ovolaktovegetariánská strava bez masa, ale s mlékem a vejci a laktovegetariánská strava s konzumem jen mléka. Vegánská strava k těhotenství vůbec nepatří, matce i plodu chybí jak bílkoviny, tak i vitamín B, kalcium, železo aj.

Gehrmann-Gödde, S., Gries F. A.: Gynäkologe, 34, 2001, 3, 229-243. -BF-

Zdravý spánek přispívá ke snášenlivosti léků

V současné době je stále zdůrazňován názor, že terapie stojí a padá s lékovou compliancí pacienta. Pokud jde o léčbu moderními antidepresivy, pak i některá z nich jsou provázána tolerovatelnými nežádoucími vedlejšími účinky. Při pozdější terapii je rušivým faktorem nárůst tělesné váhy a limitace sexuálních funkcí. U pacientů, kteří již od začátku léčby trpěli spánkovými poruchami, může tento stav zhoršovat alespoň v prvních měsících i podávání jen jednoho léku v rámci monoterapie. Podle literárních zpráv přicházejí spánkové poruchy u asi 80 % pacientů, v mnoha případech může být dokonce přítomnost spánkových poruch vodítkem pro poznání recidivy deprese. Proto je správná volba léků u pacientů s depresí a s anamnestickou poruchou spánku velmi obtížná. Pozornost si v tomto ohledu získává preparát nefadozon (Serzone), který podporuje normální profil spánku a zlepšuje kvalitu spánku, aniž by limitoval REM-fázi. Lék vede k dobrému antidepresivnímu efektu, který je srovnatelný se SSRI či tricykly a vede k rychlé anxiolyze. Při předávkování léku tu nehrozí riziko suicidia, v pokusech ani 11,3 g léku nevedlo k žádným závažným či život ohrožujícím situacím v tomto ohledu.

Volz, H. P. MMW-Fortschr. Med., 143, 2001, Sonderheft 2, 97. -BF-