

# Život ohrožující intoxikace s potřebou eliminačních technik a/nebo ECMO

Martin Balík

KARIM 1.LF UK a VFN

Praha

# Flow chart managementu kritického stavu s podezřením na intoxikaci

## - RZP:

- Čas posledního kontaktu s okolím
- Blistry a stopy po požitých lécích/tekutinách

## - ABC:

- Vědomí, neurologie .....preventivní zajištění při GCS <11 a neschopnosti spolknout doušek vody/sondu – cave carbosorb
- Dýchání, zajištění d.c.
- Hemodynamika, EKG, urg TTE
- Kožní příznaky (blistry, cyanoza, mottling...)

## - Lab:

- Bedside ABR, osmolalita, osmolální gap a event. laktátový gap
- JT, renální funkce, co-oximetrie na bedside ABR (COHb, MethHb, SulfHb....)
- Toxikologie: hladina alkoholu k dopočítání osmol gap (0.1% = 25-30 mosm/kg)



**Stačí u většiny !**

# Toxikologická žádanka



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

TOXIKOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ  
Ústav soudního lékařství a toxikologie VFN a 1.LF UK  
Toxikologická laboratoř, Ke Karlovu 2, 128 08, Praha 2  
Telefon pro konzultace: 224 911 267

Vyplňuje dvojmo!  
STATIM



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2 | www.vfn.cz, http://intranet.vfn.cz

Ústav soudního lékařství a toxikologie – pracoviště toxikologie

Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2

Neřízený dokument | strana 1 z 1 | Aktualizace k 27.1.2022| Zpracovatel: Ing. Ivana Raušová Ph.D.

LCMS SCREENING

Agomelatin	Felodipin	Midazolam	Telmisartan
Alprazolam + M-Hydroxalprazolam	Fentanyl + M-Norfentanyl	Mirtazapin	Theophyllin
Ambroxol	Flunitrazepam	Mitragynin+ M-OH-mitragynin	Tianeptin
Amilorid	Fluoxetin + M-Norfluoxetin	Morfin	Tiapid
Amiodaron	Flupentixol	Moxonidin	Tolperison
Amisulprid	Fluvoxamin	Naproxen	Tramadol + M-O-des.met.tramadol
Amitriptylin	Gabapentin	Nebivolol	Trazodon + M-MCPP
Amlodipin	Gliclazid	Nikotin	Trimecain
Aripiprazol +M-Dehydroaripiprazol	Haloperidol	Nifedipin	Urapidil
Atomoxetin	Heroin + M-monoacetylmorfin	Nitrendipin	Valsartan
Atorvastatin	Hydrocodon	Nortriptylin	Venlafaxin +M-O-des.met.venlafaxin
Baclofen	Hydromorphon	Olanzapin	Verapamil
Betaxolol	Hydroxyzin	Oxazepam	Vigabatrin
Bisoprolol	Chlorpromazin	Oxcarbazepin	Vortioxetin
Brivaracetam	Chlorprothixen	Oxycodon + M -Noroxycodon	Warfarin
Bromazepam	Ibuprofen	Oxymorfon	Ziprasidon
Buprenorfin + M-Norbuprenorfin	Imipramin + M-Desipramin	Paliperidon	Zolpidem
Bupropion	Indapamid	Paracetamol = Acetaminofen	Zopiclon
Buspiron	Kodein	Paroxetin	Zuclopentixol
Carbamazepin	Kofein	PCP = Fencyklidin	
Cetirizin	Kokain +M-Benzoylcegonin,Ecgoninmethylester	Pentazocin	
Citalopram	Ketamin	Perampanel	
Clobazam + M-Desclobazam	Lacosamid	Perindopril	
Clomipramin +M-Desmethylclomipramin	Lamotrigin	Pethidin	
Clonazepam + M-7-Aminoclonazepam	Lercanidipin	Phenytoin	
Clozapin +M-Norclozapin	Levetiracetam	Pregabalin	
Dextromethorphan	Levomepromazin	Primidon	
Dextropropoxyphen	Lidocain	Prometazin	
Diazepam +M-Nordiazepam, Temazepam	Lorazepam	Propafenon	
Dibenzepin	Losartan	Propranolol	
Diclofenac	Maprotilin	Psilocin	
Dihydrokodein	Melperon	Quetiapin	
Diltiazem	Metamizol + M-MAA, FAA	Rilmenidin	
Dosulepin + M-Nordosulepin	Metformin	Risperidon	
Doxazosin	Metadon + M-EDDP	Rosuvastatin	
Doxylamin	Metamfetamin + M-Amfetamin	Scopolamin	
Efedrin/ Pseudoefedrin	Metylfenidat	Sertralin	
Esclicarbazepin	Metoprolol	Sultiam	
Extáze = MDMA + M-MDA	Mianserin	Taxin B	

\* M = metabolit

- Screening imunometod – problém specifická – stačí pro drtivou většinu otrav
- Chromatografická metoda – cca 150 různých léčiv - nemá význam u většiny intoxikací
- Přínos pro klinický postup ?
- Rychlost stanovení (?)
- Náklady v indukované péči DRG

dst

ta

anurie

267)

rovádíme !

pin

am

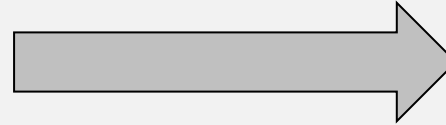
ol

ital

o dohodě!

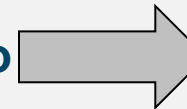
# Primární eliminace

**Gastrická laváž 2 L pitné vody**



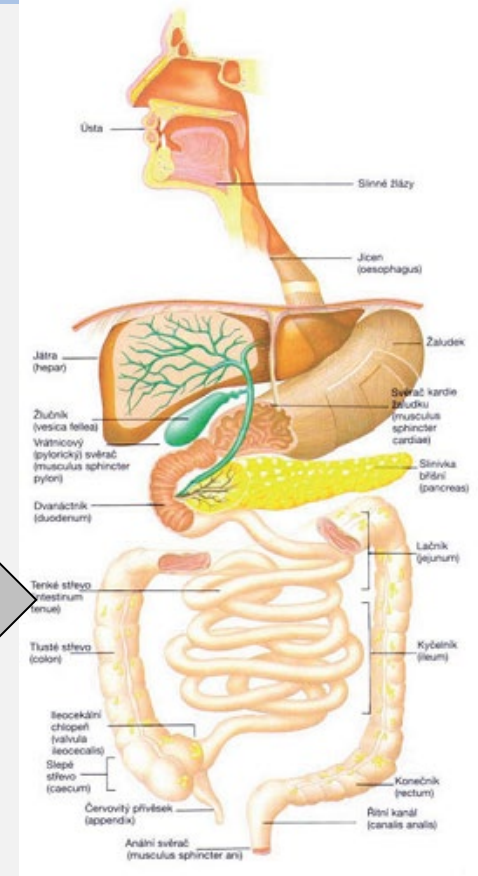
**Carbo adsorbens 0.5g/kg, opakovat po 6h**

**Irigace celého traktu 5% Manitol 300 ml/hod, nebo**



**Fortrans 3-4 pytlíčky/3-4 l vody**

**Syntostigmin 4-6 mg/24 hod kont. infúze**



**Pravděpodobně zkracuje LOS, morbiditu.....**

**.....? mortalitu pacientů.....používáme prakticky paušálně**

# Terapie intoxikací v intenzivní péči

- **Eliminace toxinu**
  - Navození pasáže GIT souvisí s hemodynamickou stabilizací (korekce preload, CO, rytmus, NAD < 0.5 ug/kg.min)
  - Prokinetika do opak odchodu stolice / typicky do 8-12h
  - Bezpečná extubace je s průjmem !
- **Hypotermie a korekce**
- **Poziční trauma**
  - CK, myoglobin – prevence ARF
    - Bikarbonát, acetazolamid
    - Zvýšený obrat tekutin
- **Kvalitativní dg: screen v moči**
- **Kvantitativní v krvi jen při zvažování indikace k IHD/EDD !**
- **Medián LOS intoxikací na KARIM VFN je 48h x medián všech je 6 dní !**



# Prognoza vs časový faktor

- **Přežití a kvalita života závislé na časném zahájení terapie:**
  - Metanol, Etylenglykol
  - Paracetamol
  - Perif. Ca blokátory, ACE inh., ATII inh.
  - Biguanidy a PAD
  - COHb
  - Tricyklická antidepresiva
  - Amanita phalloides
  - Kyanidy
  - Nitrolátky, Anilin (Methemoglobin)
  - Organofosfáty



**Všechno „ostatní“ stačí**

- **Klinicky diagnostikovat.....**
- **Eliminovat z GIT.....**

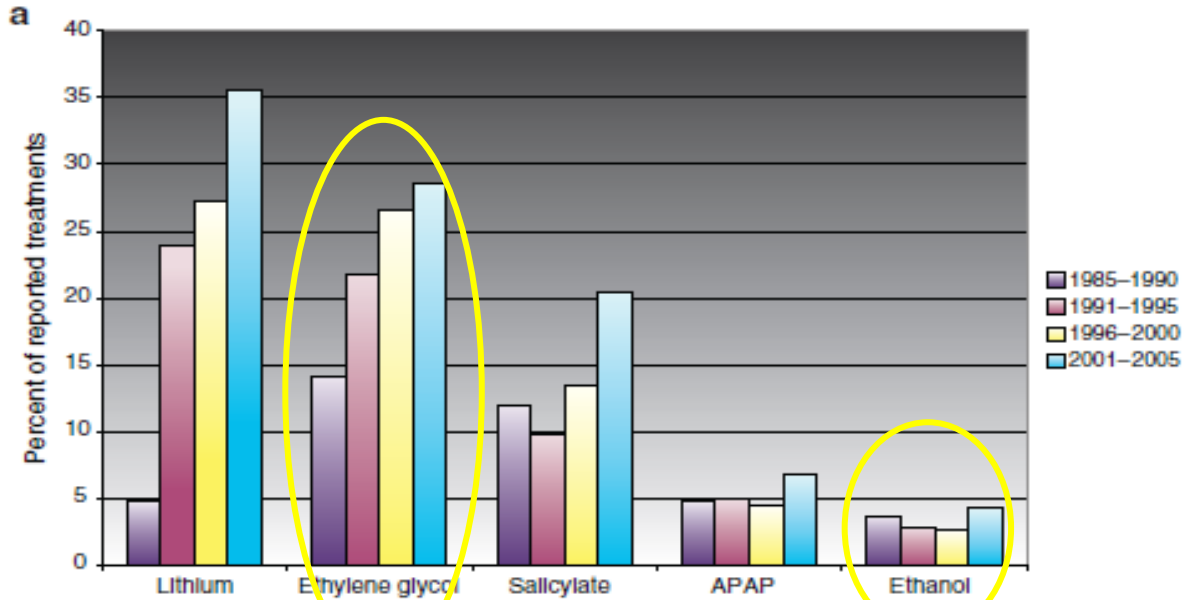
# Eliminační metody u intoxikací

	Hemodialysis	Hemofiltration	Hemoperfusion
Solubility	water	water	water or lipid
Molecular weight	<500 Da	<40 000 Da	<40 000 Da
Protein binding	low (<80%)	low	low or high
Volume of distribution	<1 l/kg	<1 l/kg	<1 l/kg
Endogenous clearance	<4 ml/min/kg	<4 ml/min/kg	<4 ml/min/kg
Distribution time	short	longer	short

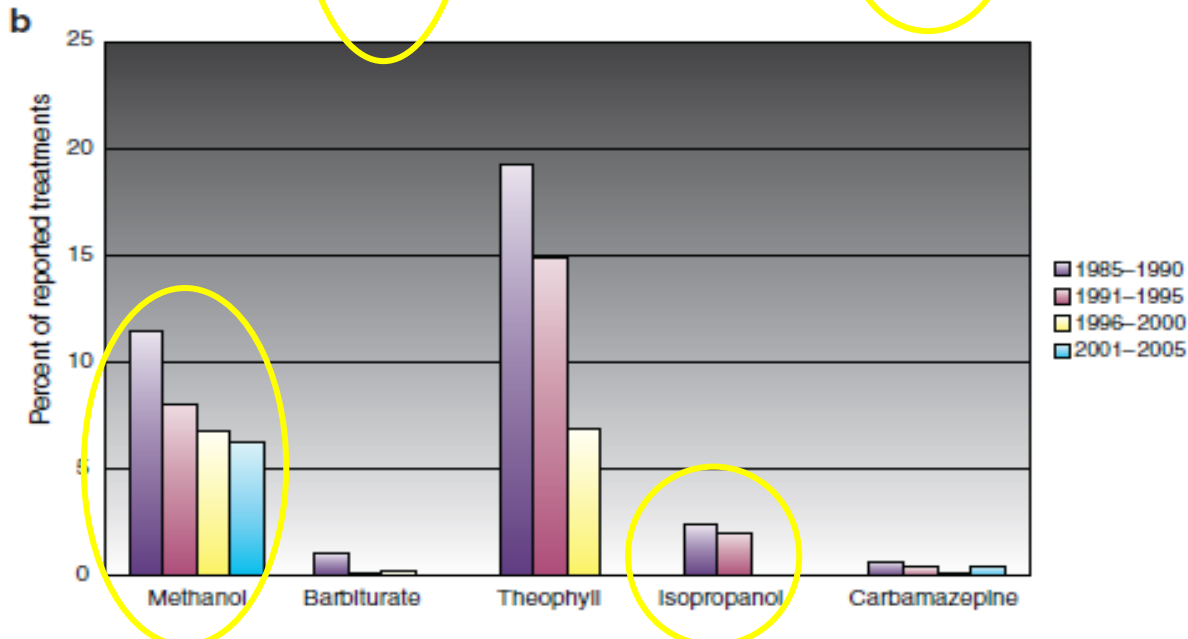
dePont AC: Curr Opin Crit Care 2007, 13: 668-673

- RRT u intoxikací v 0.05% (Watson WA: Am J Emerg Med 2005, 23: 589-666)
- Indikace:
  - Závažně organotoxická látka (časový faktor)
  - Současně endogenní clearance lze zvýšit použitím RRT o více než 30%

# Eliminační metody u intoxikací: 0.05% všech (!)



- 19351 eliminačních metod pro intoxikace v letech 1985-1995
- National Poison Data System (US)
- HD z 231 na 707/milion intoxikací
- HP z 53 na 12/milion
- Holubek WJ: Kidney Int 2008, 74: 1327-1334





# Extendovaná denní dialýza (EDD)

“Hybrid” mezi CRRT a IHD, 5-12h výkon

Přístroj pro IHD – nastavení ICU personálem

- Qd u intoxikací 500 ml/min (norm. 300 ml/min)
- Qb jako u CRRT (100-200 ml/min), RCA
- Stačí malé běžné filtry (1.2 m<sup>2</sup>)
- Reverzní osmóza + voda + 5l koncentrát + bikarbonát
- Cena: EDD 2500 Kč/výkon

<http://www.kidney-international.org>

clinical investigation

© 2014 International Society of Nephrology

OPEN

**Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning**

Sergey Zakharov<sup>1</sup>, Daniela Pelclova<sup>1</sup>, Tomas Navratil<sup>2</sup>, Jaromir Belacek<sup>3</sup>, Ivana Kurcova<sup>4</sup>, Ondrej Komzak<sup>4</sup>, Tomas Salek<sup>5</sup>, Jiri Latta<sup>6</sup>, Radovan Turek<sup>7</sup>, Robert Bocek<sup>8</sup>, Cyril Kucera<sup>9</sup>, Jaroslav A. Hubacek<sup>10</sup>, Zdenka Fenclova<sup>1</sup>, Vit Petrik<sup>1</sup>, Martin Cermak<sup>11</sup> and Knut Erik Hovda<sup>12</sup>

Journal of Nephrology (2019) 32:297–306  
<https://doi.org/10.1007/s40620-018-00562-2>

ORIGINAL ARTICLE



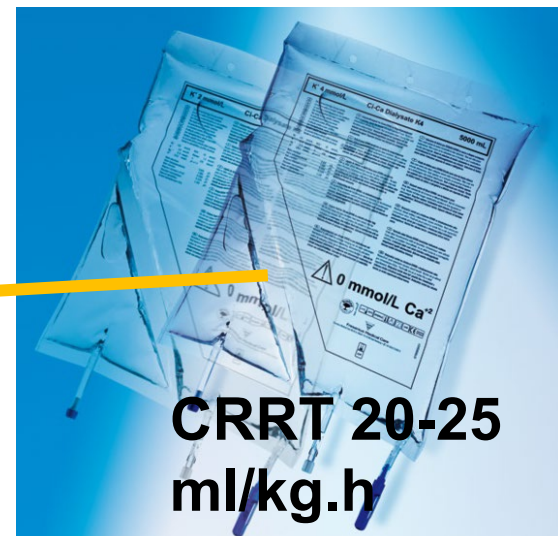
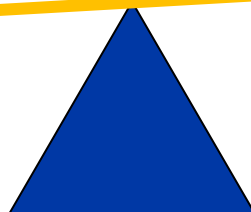
**Sustained low-efficiency dialysis for metformin-associated lactic acidosis in patients with acute kidney injury**

Paolo Greco<sup>1</sup> · Giuseppe Regolisti<sup>1</sup> · Umberto Maggiore<sup>2</sup> · Elena Ferioli<sup>1</sup> · Filippo Fani<sup>1</sup> · Carlo Locatelli<sup>3</sup> · Elisabetta Parenti<sup>1</sup> · Caterina Maccari<sup>1</sup> · Ilaria Gandolfini<sup>2</sup> · Enrico Fiaccadori<sup>1</sup>



# Nevýhody CRRT u intoxikací: max 5-6 l/h Qd, metabolická acidóza, náklady.....

Qb 90-110 ml/min  
Qc 160-220 ml/h  
(4%TSC)



**CRRT 20-25 ml/kg.h**

- Flow limited RRT: particularly in postdilution CVVH (FF<20%)
- Concept fits into current EBM in RRT dosage
- *RENAL, Bellomo R: NEJM 2009, 361: 1627-38*
- *ATN, Palevsky MP, NEJM 2008, 359: 7-20*

The cumulative evidence indicating both efficacy and safety of regional citrate anticoagulation suggests the use of citrate for prevention of filter clotting in preference to standard heparin, even in patients without an increased bleeding risk.....

Kidney Int 2012

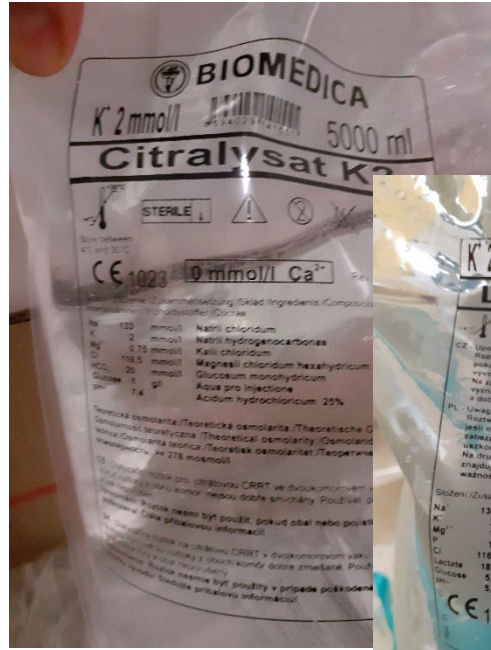


### Lactate

- 40 mmol/l Na-lactate
- 18 mmol/l Na-lactate for RCA

### Bicarbonate

- 35 mmol/l  $\text{NaHCO}_3$
- 20 mmol/l  $\text{NaHCO}_3$  for RCA



- Ca-free s pH 5.8-6 vs pH neutrální Ca-cont.
- S RCA neplatí indikace CRRT u metabolické acidózy !
- Závisí na metabolizaci citrátu na bikarbonát



# Nově aplikované „High flux filtry“ u dialýzy/HF



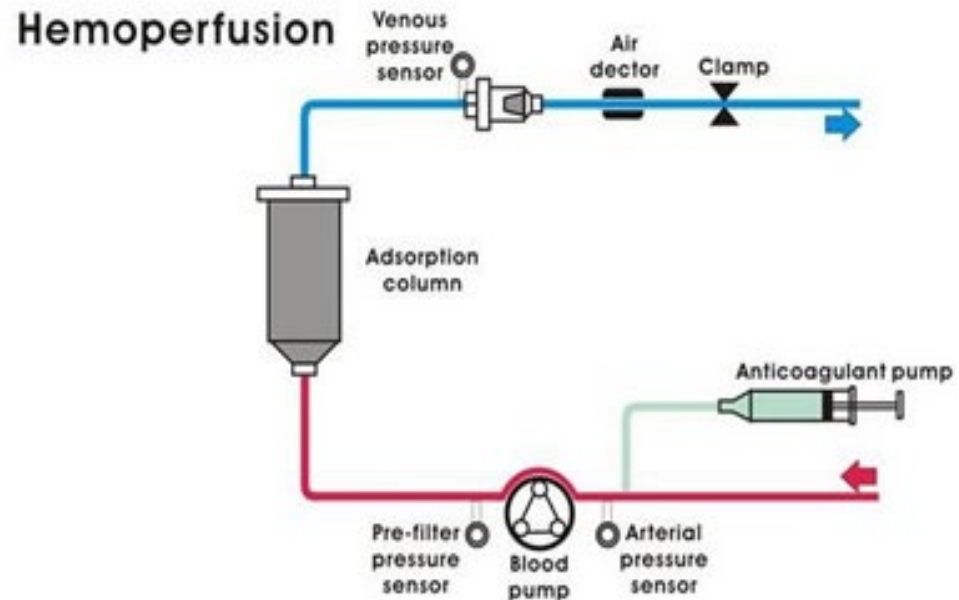
KoA (Urea) (mL/min)	1123	1265	1415	1569	1714
KUF (mL/hr/mmHg (mL/hr/kPa)) *	68 (509)	75 (562)	82 (617)	93 (701)	104 (782)
Effective Surface Area (m <sup>2</sup> )	1.3	1.5	1.8	2.1	2.5
Sieving Coefficient - $\beta_2$ -MG*			0.85		
Sieving Coefficient - Albumin*			< 0.01		

**versus Standardní „Low flux filtry“ – eliminují významně nižší Mr**

KoA (Urea) (mL/min)	945	1064	1167	1321
KUF (mL/hr/mmHg (mL/hr/kPa)) *	9 (68)	10 (77)	12 (85)	14 (98)
Effective Surface Area (m <sup>2</sup> )	1.3	1.5	1.8	2.1

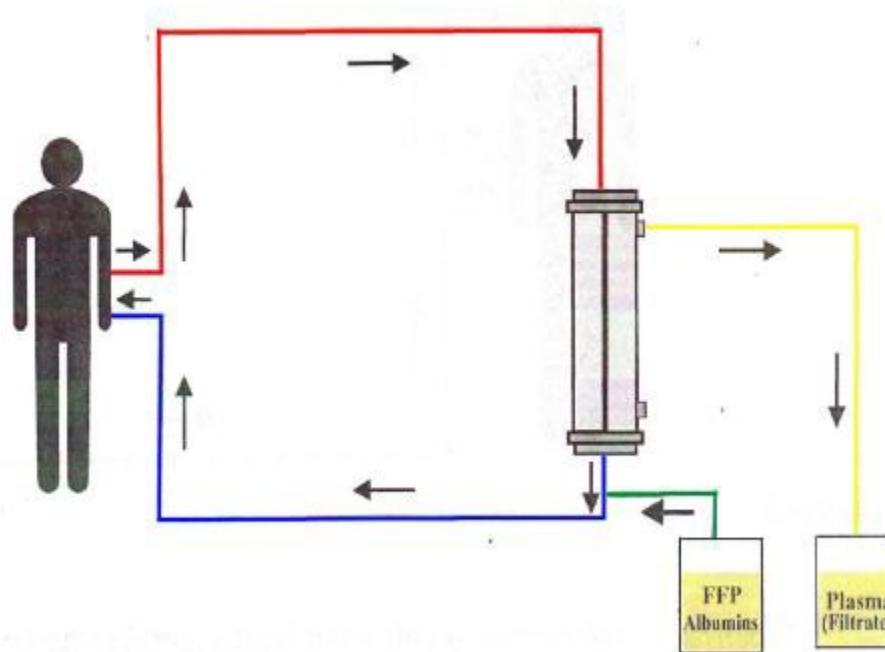
# Hemoperfuze

- Pryskyřice (Amberlite A400, A800)
- Uhlí (Carbosorb C400, C800)
- Evidence u paraquatu (časně)
- Celosvětově vymizení používání HP
- Rutinní používání high flux dialyzátorů
- Nemožnost korigovat homeostázu a ABR během HP
- Exspirace a cena HP kolon
- Ošetření koagulace (trombocytopenie)
- Pokles intoxikací indikovaných k HP
  - vedou karbamazepin, valproat
  - no evidence u paracetamolu (HD)
- Holubek WJ: Kidney Int 2008
- Shalkham AS: Am J Kidney Dis 2006



# Plasmaferéza

- CRRT přístroj
- Výměna proti
  - MP
  - 5% alb + R1/1
- PS2, setování přístroje jako CVVH s postdilucí
- max rychlost výměny 50 ml/min (20-50 ml/min)
- výkon trvá cca 1-2 hod



- Emergency: Odstranění bílkovin s navázaným toxinem (např. TAD)
- Ve fázi ekvibrace volné a vázané frakce navazuje EDD

# Kardiofarmaka

**2010 v USA 3,5% všech intoxikací, 9,4% fatalit (280 pac/rok v USA)**

- *Blokátory kalciového kanálu (poruchy vedení vzruchu, kontraktilita)*
- *ACE inhibitory (vazoparalýza)*
- *Sartany (vazoparalýza)*
- *Betablokátory (poruchy vzniku a vedení vzruchu, kontraktilita)*
- *Digoxin (poruchy rytmu, blok natrium-kalium ATPázy) – klesající výskyt*



**Problém je současná medikace v populaci hypertoniků a kardiaků**

- **Slow release capsules – depotní medikace**
- **Dlouhodobé preparáty s poločasem 16-22 h**
- **Obrovský Vdphys (.....amlodipin 9 l/kg LBW)**
- **Časná a pevná vazba na bílkoviny vytváří tkáňové depo**
- **→ Eliminace z GIT jako závod s časem, při vstřebání sympt. léčba vč VA-ECMO s vysokou mortalitou !!!**
- **→ Intoxikace kardiofarmaky mimo triage pro ICU – časná indikace k příjmu**

# Ca blokátory



Pixnec.cz 47589477

**Blokátory kalciového kanálu jsou nejčastější příčinou otravy kardiofarmaky**

- Literárně 19-48%

## ☐ **Efekty:**

- ☐ poruchy rytmu (bradykardie)
- ☐ poruchy kontraktility myokardu
- ☐ vazoparalýza (velmi snížená SVR)



- Amlodipin – DHP k léčbě esenciální hypertenze, působí přes L-gate Ca kanály, dilatuje arterioly, v tox dávkách ↓ vedení vzruchu i kontraktilita
- Verapamil – NON DHP, blokuje vedení SA a AV uzlu (v převodním systému nejsou Na<sup>+</sup> kanály)
- V toxických dávkách se rozdíly stírají



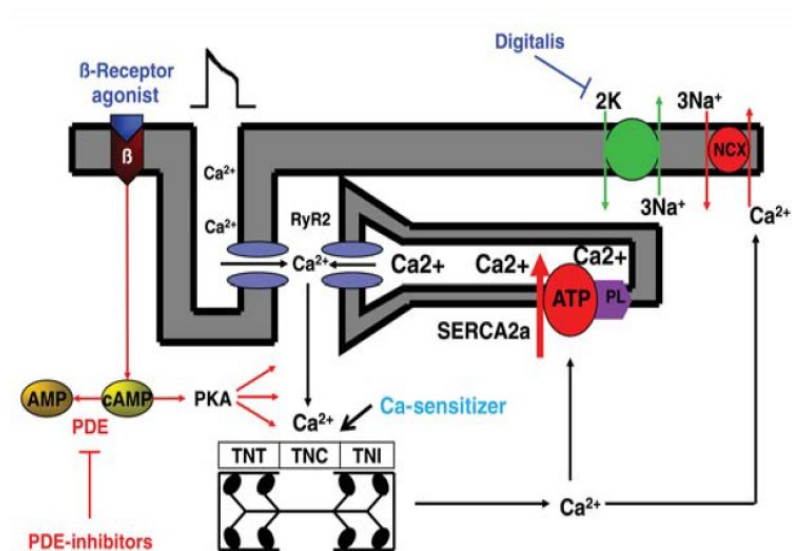
# Dostupná inotropika

## Problematická kompetice na receptorech

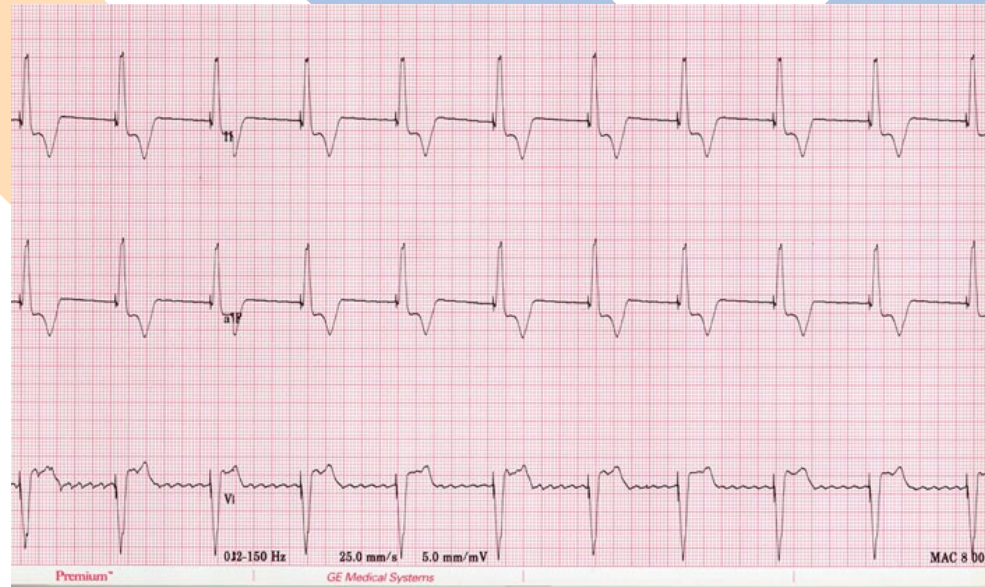
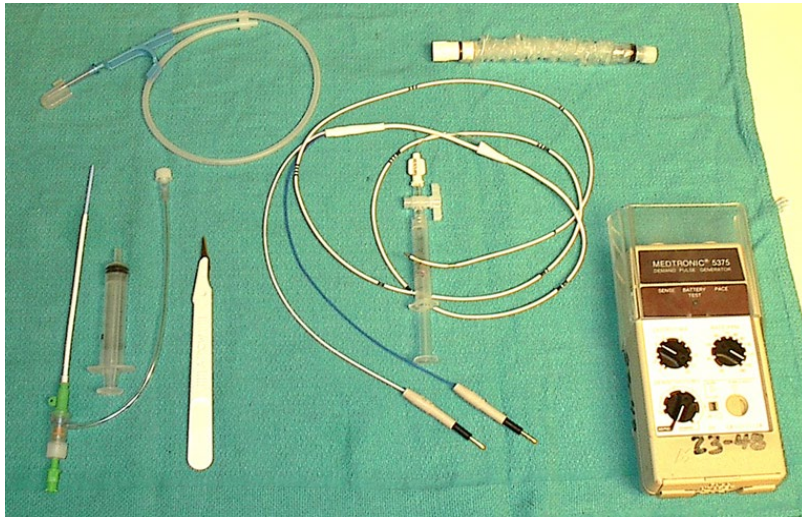
- Dobutamin (beta receptory)
- Adrenalin (alfa, beta receptory)
- Noradrenalin (alfa, beta receptory)

## Obejití katecholam receptorů:

- Milrinon (PDE inhibice)
- Levosimendan (Ca – senzitizer)



# Externí kardiostimulace



- Otravy digitalisem, betablokátory a kalciovými blokátory
- DigiFab mizí z praxe (efekt a cena...)
- Glukagon vyškrtnut z algoritmů (ANZICS 2017...)

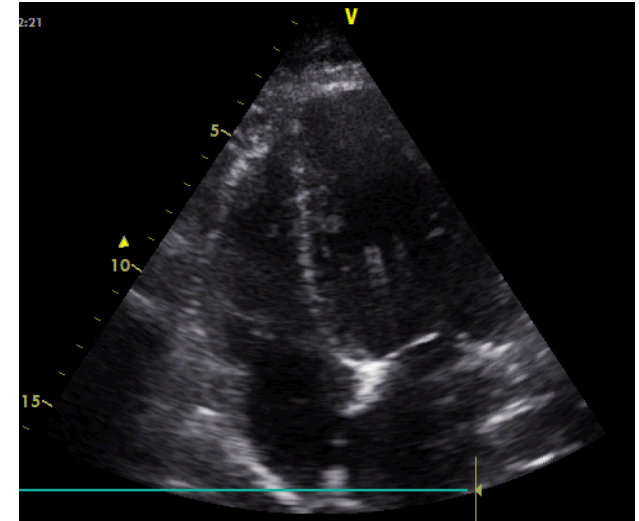
Stachon K, Dabek J, Jakubowski D, Rychlik W. Clinical implications in patients after ingestions of excessive doses of calcium channel blockers – our observations. *Pol Merk Lek* 2011; 31:145–149.

Lee DW, Cohan B. Refractory cardiogenic shock and complete heart block after verapamil SR and metoprolol treatment. A case report. *Angiology* 1995; 46:517–519.

McGlinchey PG, McNeill AJ. Drug overdoses requiring temporary cardiac pacing; a study of six cases treated at Altnagelvin Hospital, Londonderry. *Ulster Med J* 1998; 67:13–18.

# Refractory shock in intoxications: VA-ECMO

- Antihypertensives and antiarrhythmics.....when the time window for elimination from GI tract is missed.....and external pacing + inotropic/vasopressor support fail
- Ca-channel blockers
- ACE inhibitors and sartans (SVR !)
- Yew tree
- Betablockers
- Digoxin (on the decline...)
- **Prague GUH 4-5 patients/year**



J. Med. Toxicol. (2013) 9:54–60  
DOI 10.1007/s13181-012-0281-8

REVIEW ARTICLE

## A Review of Emergency Cardiopulmonary Bypass for Severe Poisoning by Cardiotoxic Drugs

Nicholas J. Johnson · David F. Gaieski · Steven I. Jeanmarie Perrone · Francis DeRoos

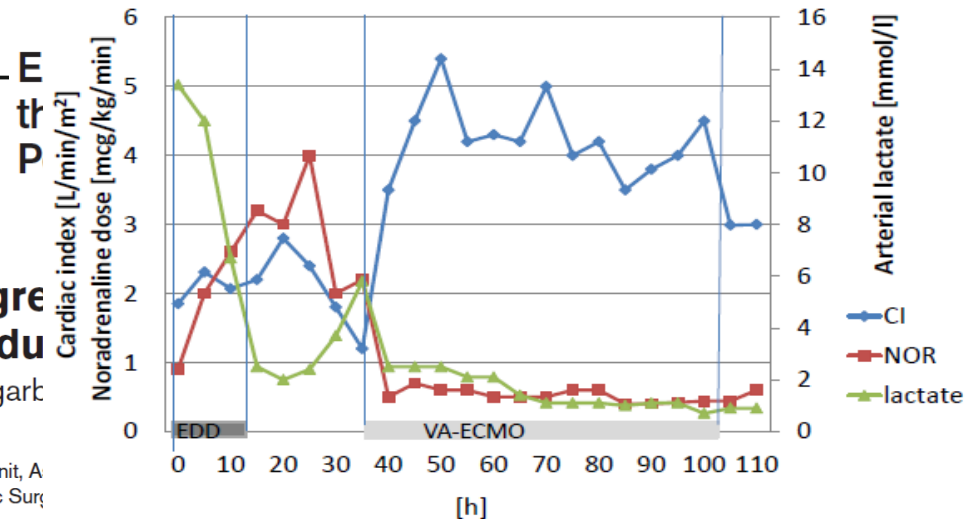
### Clinical review: Aggressive support for drug-induced

Frédéric J Baud<sup>1</sup>, Bruno Megarck

<sup>1</sup>Medical and Toxicological Intensive Care Unit, A  
<sup>2</sup>Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, France



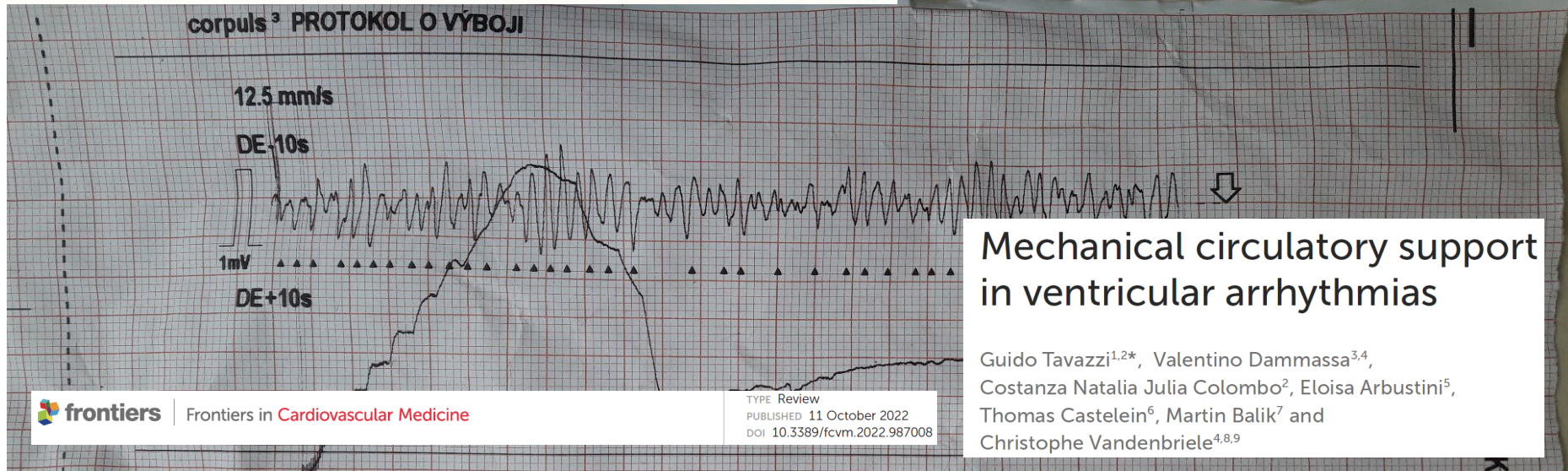
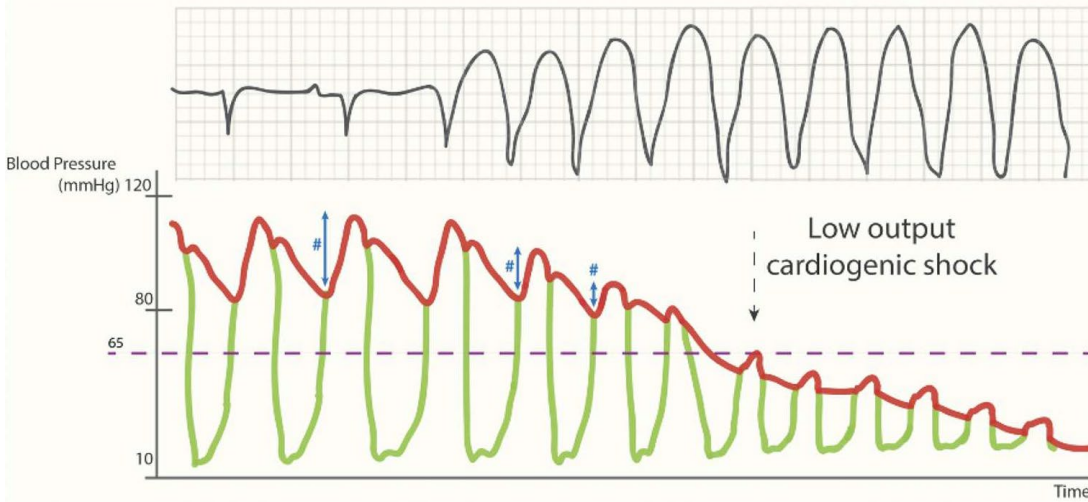
Cardiac index, noradrenaline and arterial lactate



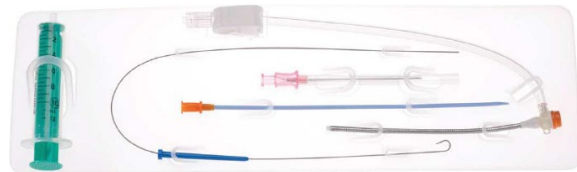
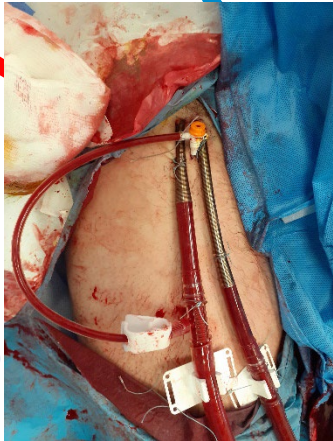
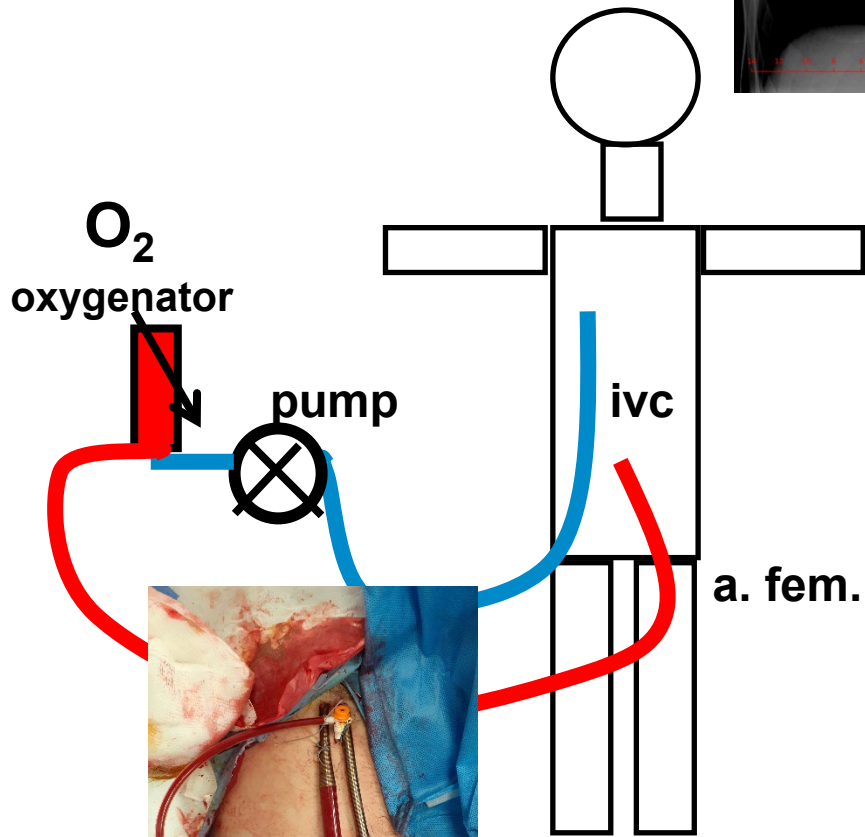
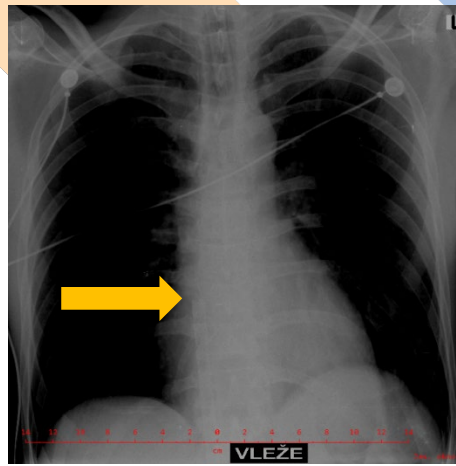


# Taxus baccata

- Arrhythmogenic storm
- VA-ECMO 48-96h



# Periferní FF VA-ECMO



# A Review of Emergency Cardiopulmonary Bypass for Severe Poisoning by Cardiotoxic Drugs

Nicholas J. Johnson • David F. Gaieski • Steven R. Allen •  
Jeanmarie Perrone • Francis DeRoos

Published online: 13 December 2012  
© American College of Medical Toxicology 2012

**ECMO:**

**11 kazuistik**

**2 série kazuistik**

**2 animální studie (zvířata profitovala z ECMO terapie)**

# Animální studie

16 psů  
podán Lidocain

ECMO skupina  
Mortalita 0%

20 prasat  
podán Amitriptilin

ECMO skupina  
Mortalita 0%

Konzervativní postup  
mortalita 90%

**BP = CO x SVR**  
**Náhrada srdce jako pumpy při LCO –**  
**neznamená efekt při kritické vazoparalýze !!!**

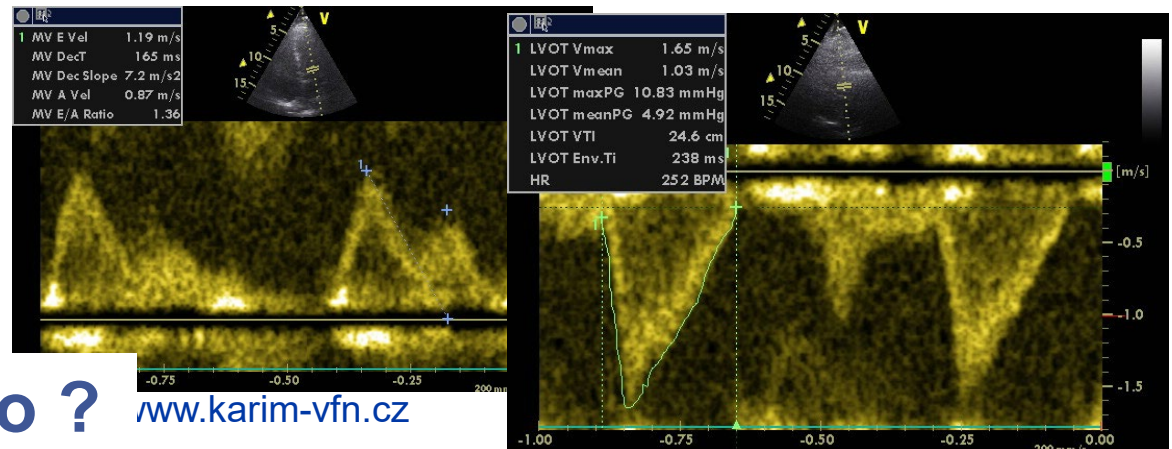
*Friedmann et al. 1986*

*Larkin et al. 1992*

# Refractory shock.....

Female 55y, psychiatric history, sinus 95/min, BP 40/20.....NAD 0.2....2.0....4.0 ug/kg.min, lactate 2.5 mmol/l

CRP 2 mg/l, normal labs, normal lung function (SIMV)



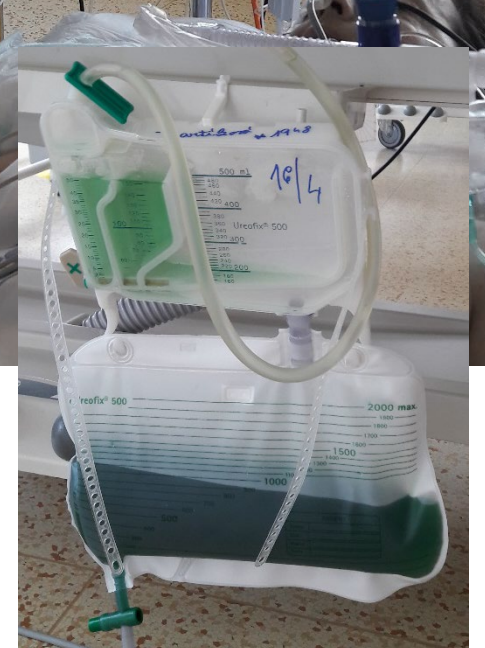
What would you do ? [www.karim-vfn.cz](http://www.karim-vfn.cz)



# Further course...

- CI constantly above 3.2 l/min.m<sup>2</sup>.....  
.....NOT for VA-ECMO
- NAD+AVP+methylene blue 1mg/kg
- Cont. bicarbonate, insulin, glucose
- NAD 4.0.....0.75 ug/kg.min at 18h
- After extubation (D2) admitted 100 tbls  
Prestance 5/5 (amlodipine 5mg +perindopril  
5mg)

....toxicology lab was not requested  
(except for alcohol level)



# Závěry pro praxi

Časná eliminace agens z GIT je zásadní (carbo ads. do žaludku nestačí !)

Kvalit analýza moči+alkohol v krvi+osmol gap+ABR s co-oximetrií STAČÍ

Kvantita zcela výjimečně při použití elim. metod u spec agens !

Glykol, metanol: EDD život, mozek, ledviny a zrak zachraňující metodou

Biguanidy se dají dialyzovat a nedojde-li k těžkému šokovému stavu (CPR), je MAC kurabilní, pouze relativní KI RCA

U paracetamolu N-AC u každé nejasné MAC do vyloučení kvalit analýzou

Intoxikace kardiofarmaky/tisem mimo triage příjmu na ICU

VA-ECMO medián 3 dny

Kontakt ECMO centra (= KKV, mimotělní oběh)

I do budoucna lze předpokládat absenci velkých randomizovaných studií



# Děkuji za pozornost !

Komplexní kardiovaskulární centrum 1. LF UK a VFN

U nemocnice 2; 128 08 Praha 2

T: +420 224 963 366

F: +420 224 962 118

E: [martin.balik@vfn.cz](mailto:martin.balik@vfn.cz)

[www.karim-vfn.cz](http://www.karim-vfn.cz)

