



INTOXIKACE: VYBRANÉ ASPEKTY

Mannová J. H.
KARIM FN BRNO

ZÁVAŽNÉ LÉKOVÉ INTOXIKACE

- Tricyklická antidepresiva
- Lithium
- Paracetamol
- Salicyláty
- Opiody
- Teofylin
- Metanol
- Etylenglykol
- Digitalis
- Betablokátory
- Barbituráty

INTOXIKACE: MIMOTĚLNÍ ELIMINAČNÍ METODY

○ LETÁLNÍ PRO DĚTI I V MALÉ DÁVCE

Table 3 Substances able to kill children at low doses

Calcium antagonists
Camphor
Clonidine and other imidazolines
Lomotil (diphenoxylate/atropine)
Opiates
Salicylates
Sulfonylureas
Toxic alcohols
Tricyclic antidepressants

Adapted from Michael and Sztajnkrycer [5].

INTOXIKACE

- **3 %** lékových intoxikací zaznamenaných American Association of Poison Centers v r. 2004 vyžadovalo léčbu na ICU
- **0,05 %** extrakorporální metody



EXTRACORPOREAL TREATMENT OF INTOXICATIONS

Indikace užití
extrakorporálních
metod

- Příznaky závažné toxicity
- Jestliže eliminace toxinu může být zvýšena alespoň o 30 % užitím extrakorporální techniky

- (1) Ingested quantity associated with severe toxicity
- (2) Ingestion of a toxin with serious delayed effects
- (3) Natural removal mechanism impaired
- (4) Clinical condition deteriorating
- (5) Clinical evidence of severe toxicity: hypotension, coma, metabolic acidosis, respiratory depression, dysrhythmias or cardiac decompensation

INTOXIKACE: MIMOTĚLNÍ ELIMINAČNÍ METODY

- **METODY:** hemodialýza, kontinuální hemofiltrace, hemoperfuze, MARS

Table 2 Necessary properties for extracorporeal removal by three different techniques

	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

Adapted from Orłowski *et al.* [2].

INTOXIKACE: HEMODIALÝZA

- **Difuze** přes semipermeabilní membránu **dle koncentračního gradientu**
- Nízká molekulární hmotnost
- Nízká vazba na bílkoviny
- Malý distribuční objem
- Clearance závisí na typu a velikosti povrchu membrány (**high-flux membrány**)
- **Zvýšení rychlosti** krevního průtoku a dialyzačního roztoku - zvýšena eliminace toxinu
 - - **Rebound** fenomén

INTOXIKACE: CRRT

- Látky s velkou molekulovou hmotností (20 - 40 kDa) eliminovány **hemofiltrací** (konvekce)
 - CVVH
 - CVVHD
 - Absorpce na syntetických membránách
 - Lepší tolerance u **oběhově nestabilních pacientů**
 - Sníženo riziko rebound fenoménu
 - – **nižší clearance** oproti iHD
- CRRT postdiluce:
clearance = velikost průtoku UF (4l/h tj. 60-70 ml/min)
- iHD: 500 ml/min

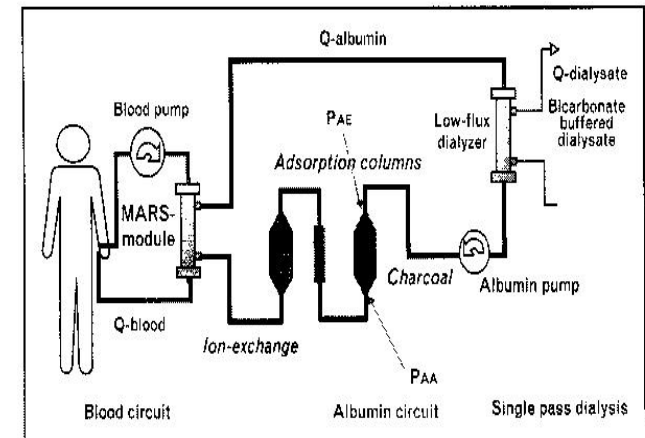
INTOXIKACE: HEMOPERFUZE

- Krev přes kolonu obsahují **absorpční látku vázající toxin**
- Aktivní uhlí: 1000 – 1500 kDa, neeliminuje molekuly vázané na bílkoviny
- Pryskyřice: molekuly vázané na bílkoviny a rozpustné v lipidech
- Užití metody je na sestupu posledních 20 let
 - - **Náročnější** metoda
 - - Neupravuje vnitřní prostředí a ABR

INTOXIKACE: MARS

- Molekuly absorbující recirkulační systém
- Eliminuje **látky vázané na albumin**
- 3 okruhy:
 - krevní okruh
 - albumin detoxikační okruh
 - hemodialyzační okruh

Figure 1 Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) circuit



Reprinted with permission from Covic *et al.* [11].

Anne-Cornélie JM. Extracorporeal treatment of intoxication, *Current Opin in Critical Care* 2007, 13:668-673

INTOXIKACE: TOXICKÉ ALKOHOLY

(metylalkohol, etylenglykol, isopropanol)

- **BEZVĚDOMÍ + MAC**

(ARF, edém plic a mozku)

- **Alkohol dehydrogenáza:** kyseliny (mravenčí, šťavelová, aceton)

- T: inhibice alkohol-dehydrogenázy etanolem (kromě isopropanolu)

ihemodialýza:

- Závažná MAC
- Závažné příznaky toxicity (CNS, respirační, renální)
- Hladiny > 0,5 g/l

Anne-Cornélie JM. Extracorporeal treatment of intoxication, Current Opin in Critical Care 2007, 13:668-673

INTOXIKACE: LITHIUM

- 74 Da
- Distribuční objem 0,7-0,9 l/kg
- Minimální vazba na proteiny
- Renal clearance: 40ml/min
- I: CNS příznaky, neg. anion gap, hladiny 2-4 mmol/l
- **iHD clearance:** 170 ml/min při průtoku 250 ml/min
- **iHD** – rebound fenomén (přesun Li z ECT je rychlejší než z ICT)
- **CRRT (CVVH, CVVHD)** (konstantní gradient, méně účinné: 67ml/min)
- **iHD + CRRT** (následujících 6-12 hod)

Goodman JW, Goldfarb DS. The Role of Continuous Renal Replacement Therapy in the Treatment of Poisoning, , Seminars in Dialysis, 2006

INTOXIKACE

METFORMIN

- Biguanidy: Laktátová acidóza a ARF
- MALA: mortalita až 50 %
- 166 Da
- Není vázán na proteiny
- Laktátová acidóza a/nebo ARF:
 - **iHD** (170 ml/min)
 - **hemofiltrace**

SALICYLÁTY

- 90 % vazba na bílkoviny při toxických hladinách klesá na 50-75 %
- Alterace CNS, renálních funkcí, ABR, plicní edém
 - Hemoperfuze
 - **iHD**
upřednostňována: rychlá korekce MAC a minerál. dysbalancí

INTOXIKACE

BARBITURÁTY, TCA

- Dobrá vazba na akt. uhlí
- Podání GIT + alkalizace
- Závažná hypotenze, resp. deprese, koma:
 - Hemoperfuze
 - **iHD** (high-flux membrány účinnější než hemoperfuze)

TEOFYLIN

- 50 % vazba na bílkoviny
- Metabolismus – játra
- Vazba na akt. uhlí
- Hladiny > 90 ug/ml
 - Hemoperfuze
 - Hemofiltrace **CVVH** (elim. poločas redukován z 5 dnů na 6 hod)
 - MARS (na 2 hod)

INTOXIKACE

KARBAMAZEPIN

- Hypotenze, status epilepticus
 - Hemoperfuze
 - **iHD**

KYSELINA VALPROOVÁ

- Hypotenze, MAC
 - **iHD**
 - hemoperfuze

DILTIAZEN

- Hypotenze – mortalita až 10 %
 - **MARS**

FENYTOIN

- Antiepileptikum – vazba na bílkoviny 90 %
- Elimin. poločas 24 hod (7-42 hod)
- Úzké terapeutické rozmezí
 - **MARS**

INTOXIKACE

PARACETAMOL

- Rychle vstřebává – do 1 hod. maximální plazm. hladina
- Toxic. d. 150 mg/kg nebo 7,5-10 g, u dětí 200 mg/kg
- Alkoholici, malnutrice: 4-6 g

PŘÍZNAKY:

- Latence hepatotoxicity: 12-36 hod.
- Bledý, zpocený, bolesti v epigastriu, nauzea
- Za několik d. – postupné známky selhávání jater

TERAPIE:

- Výplach žaludku a uhlí – nejlépe do 1 hod.
- N-Acetylcystein 150 mg/kg iniciálně i.v., následována 150 mg/kg v dalších 20 hod.
- Nejúč. do 8 hod., lze i do 24 hod.
 - HP či **iHD** při hladině > 1000 mg/l

INTOXIKACE: AMANITA PHALOLOIDES

- **Falotoxiny:** faloidin
 - zanedbatelná absorpce z GIT
 - poškození bb. sliznice, silné zvracení, průjem
- **Amatoxiny:** amanitin
 - 10-20x toxičtější
 - absorpce z GIT, enterohepatální cirkulace
 - poškození bb. jater (ireverzibilní inhibice RNA-polymerázy II: proteinové syntézy, nekróza bb.)



INTOXIKACE: AMANITA PHALOLOIDES

KLINICKÝ OBRAZ:

- Latentní fáze 6-12 hod (amanitiny absorbovány)
- GIT fáze (faloidin) 12-24 hod
- Druhá latentní fáze 36-48 hod, zvýšení JT ALT > AST
- Hepatorenální fáze během 3-5 dnů

TERAPIE:

- GIT dekontaminace
- Forsírovaná diuréza během 1. dne
- Penicilin G, silymarin, N-ACC, kyselina thioktová
- iHD, hemofiltrace, hemoperfuze
- **MARS**: spíše jako bridge to regeneration or transplantation (amatotoxin se dostává do ICT jat. bb. již během 1. hod. od požití)

UŠTKNUTÍ JEDOVATÝM HADEM

- **ČR** v přírodě:
Zmije obecná
(*Vipera berus*)



- **Chovatelé**
Agresivní druhy: Kobra
Mamba



Uštknutí jedovatým hadem

- **Identifikace:**

ZMIJE

KRAJTA

KOBRA

Nejvyšší výskyt
klinický závažných
stavů

Podřád:

Serpentes (hadi)

Čeď:

- COLUBROIDEA

- COLUBRIDAE

- ATRACTASPILIDAE

- **ELAPIDAE**

- **VIPERIDAE**

Vipera berus (zmije obecná)

- Čeleď: **VIPERIDAE**
- Výskyt: od Švédska po severozápad Ruska
ČR: Českomoravská Vysočina, Šumava
- **Příznaky:**
 - 27 % menší lok. reakce
 - 24 % intoxikace lehká
 - 15-24 % středně těžká reakce**
 - 12-24 % těžká reakce**



Vipera berus (zmije obecná)

- Toxiny: **KARDIOTOXINY**
NEUROTOXINY
MYOTOXINY, NEKROTIZUJÍCÍ
(vzácně ovlivnění hemokoagulace)
- **Lokální** příznaky: bolest + reg.
lymfadenopatie (ústup za 3-4 dny)
- **Celkové** příznaky: GIT, hypotenze, šok,
faciální parézy, renální selhávání)
- **Laboratoř**: leu > 20, vzestup urea, kreat, JT

Uštknutí jedovatým hadem

TERAPIE:

- Imobilizace, event. tlaková imobilizační bandáž
- Důraz na **SYMPTOMATICKOU LÉČBU**
- Sedativa, analgetika
- Kortikoidy: HCT 2-4 mg/kg, antihistaminika, TAT
- ATB většinou nejsou indikována
- Séra jen při závažných příznacích intoxikace

ANTISÉRA

- Monovalentní x **polyvalentní**
- **Protilátky:**
 - IgG:** pomalejší nástup (6-30hod)
delší poločas (60-190 HOD)
 - Fragment F(ab):** rychlejší nástup (1-6 HOD)
kratší poločas (20-50 HOD)
- **Vysoké dávky** (neurotoxiny, myotoxiny)
- **Návrat příznaků** (koagulopatie)

ANTISÉRUM

- **Nemusí být plně funkční:**
 - poškození tkáně enzymem před podáním antiséra
 - variabilita složek jedů
 - **Alergické reakce:**
 - Vyšší výskyt anafylakt. reakcí u séra koňského než ovčího
 - Vyšší výskyt závažných reakcí u IgG séra (30%) než s F(ab) fragmenty (10%)
- Vždy před podáním antiséra: kortikoidy, antihistaminika

INDIKACE PODÁNÍ ANTISÉRA:

STOCKHOLMSKÁ KRITÉRIA

- Hypotenze, šok
- Těžká GIT symptom.
- Otoky sliznic
- Rychlé šíření otoku na celé končetiny a trup
- Neurologická symptomatologie
- V hraničních případech:
 - leukocytóza > 15-20
 - metabolická acidóza
 - hemolýza, poruchy hemokoagulace

Vipera berus (zmije obecná)

Indikace podání antiséra:

- **Závažná hypotenze, šok**
- Celkové příznaky GIT, CNS
- Extenzivní otok, zvláště hemorhagický
- Přítomnost leukocytózy, acidózy, prodloužení koagulací, CK

U dětí častěji!

Pozn: koňské – alergické reakce
šetrnější PI z ovčího séra



PODÁNÍ ANTISÉRA

- **Toxinologické centrum**

- KARIM FN Praha
- Kontaktovat ihned!
- Tel: 224 962 244
224 961 111

- **Zkřížené imunitní reakce**

„PŘI NEDOSTUPNOSTI SÉRA PRO DANÝ DRUH NEBO NEMOŽNOST IDENTIFIKACE HADA MOŽNO POUŽÍT JINÉ POLYVALETNÍ SÉRUM“

INTOXIKACE: VARIA

- Etanol nebo **fomepizol**
- 3 sezení v **hyperbarické komoře** při intoxikaci CO snižují výskyt pozdních neuropsychických následků
- **Lipidové emulze** jako antidotum: slibné při otravách vysoce lipofilními látkami s rychlou KV nebo CNS toxicitou (intoxikace LA, TCA, Ca blokátory, beta-blokátory)