

616-099(615.78)-085.417.2

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S HEMOPERFÚZÍ PŘI LÉČBĚ AKUTNÍCH INTOXIKACÍ PSYCHOFARMAKY

Mjr. MUDr. V. MONHART, pplk. MUDr. M. JAROŠ, plk. MUDr. J. NAVRÁTIL, CSc.
III. vnitřní oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Praha
(náčelník: plk. MUDr. J. Navrátil, CSc.)

Psychofarmaka, zavedená do léčby více jak před čtvrt stoletím [15], nacházejí stále větší uplatnění nejen v psychiatrii, ale i v ostatních klinických oborech [16]. Méně příjemnou je však skutečnost, že se stále častěji stávají prostředkem suicidiálních pokusů, a to jak ve světě, tak i u nás. Nelze pominout ani to, že jde o látky návykové, kde stupňující se podávání vyšších dávek, případně kombinace s jinými léky, může vést k projevům akutní intoxikace.

V poslední době jsme měli příležitost léčit dva nemocné s kombinovanou intoxikací psychofarmaky, a to pomocí nové eliminační metody — hemoperfúze.

Při hemoperfúzi je do mimotělního krevního oběhu vřazena kapsle, jež obsahuje látku se sorpčními vlastnostmi — aktivní dřevěné uhlí nebo pryskyřici. Heparinizovaná krev z intoxikované osoby je po průtoku tímto sorbentem zbavena toxické látky a navrácena zpět do organismu. Vhodná rychlost krevního průtoku je zajištěna krevní pumpou (150 až 300 ml krve za 1 min.). Krev se odebírá a vrací prostřednictvím katetrizovaných velkých žil — stehenních, podklíčkových nebo předloketních [4, 5, 14].

Kasuistika

Popis našich případů

1. Nemocná T. K., 50letá, požíla v sebevražedném úmyslu 40–60 tbl Noxyronu

(= 10–15 g glutethimidu) a 20–30 tbl Meprohamatu (= 5–7,5 g). Toxická dávka Noxyronu je od 3 g výše, absolutní letální dávka mezi 10–20 g. Toxická dávka Meprohamatu je od 0,4 g výše, letální dávka od 6,6 g [2, 3].

Nemocná byla při přijetí na JIP I. vnitř. odd. ÚVN v těžkém bezvědomí s mydriázou, areflexií a měla sklon k hypotenzi — TK 90/60 torrů. Ostatní fyzikální nálezy byly normální. Po intubaci dýchacích cest byl proveden výplach žaludku a zahájena forsírovaná diuréza. Pro nelepšící se stav jsme za 12 hodin po intoxikaci na III. vnitř. odd. ÚVN provedli 5hodinovou hemoperfúzní léčbu kapslí Haemocol. Po jejím ukončení se přechodně objevila reakce zornic na osvit, zmenšila se mydriáza, ale nadále přetrvávalo těžké bezvědomí s chyběním šlachových a okosticových reflexů. Fyzikální nálezy, včetně krevního tlaku, byly normální. Na očním pozadí byla zjištěna mírná prominence papil zrakových nervů. Později došlo k vzestupu teploty nad 38 °C, s nálezem difúzních bronchitických fenoménů nad oběma plicními křídly. Nedošlo k projevům oběhové dekompenzace. Ve 30. hodině trvajícího bezvědomí byla zahájena druhá hemoperfúze v trvání 6 hodin. Za 3 hodiny po jejím začátku se nemocná probudila, byla dobře orientovaná a byl s ní možný slovní kontakt. Od té doby — po 33hodinovém bezvědomí — byla již trvale lucidní. V dalším průběhu zjištěná komplikující bronchopneumonie, zřejmě

aspirační, se zhojila během několika dní účinkem antibiotické léčby.

Kvalitativní toxikologické vyšetření (Ústav pro toxikologii a soudní chemii FVL UK v Praze) prokázalo před začátkem první hemoperfúze v krvi Meproamat, Noxyron a jeho metabolity. Před zahájením druhé hemoperfúze jen nepatrné stopy Meproamatu, stopy Noxyronu a jeho metabolitů. Obdobný nález byl zjištěn i v moči.

2. Nemocný J. P., 21letý, ambulantně léčený pro sklony k depresi, požil v sebevražedném úmyslu 15–20 tbl Chlorprothixenu (neuroleptikum – dávka 0,75–1 g) spolu s 8–10 tbl Noxyronu (= 1–1,5 g) a několika tbl Prothiadenu (tricyklické antidepresivum). Toxická dávka derivátů thioxanténů, mezi něž Chlorprothixen patří, kolísá mezi 0, 75 až 6 g (2).

Při přijetí byl somnolentní, měl TK 140/90 torrů, tepovou frekvenci 96/min. a přiměřený fyzikální nález. Během 10 hodin přes provedený výplach žaludku a forsírovanou diurézu přešla somnolence v sopor. V neurologickém nálezu byla zjištěna oslabená reakce zornic na osvit, hyporeflexie šlachová a okosticová spolu s břišní areflexií. Vzhledem ke zhoršenému stavu vědomí přes prováděnou konzervativní léčbu a vzhledem k údajím o požití tricyklických antidepresiv byla zahájena 6hodinová hemoperfúze kapslí Haemocol. Za 2 hodiny po jejím zahájení došlo ke zlepšení stavu vědomí. Před ukončením byl intoxikovaný již plně lucidní s dobrou orientací a schopností kvalitního slovního kontaktu s okolím. Během zákroku i po něm byl dobře oběhově kompenzován. Na ekg monitoru během hemoperfúze byla zaznamenána bifidita „T“ vlny. Ekg křivka, zhotovená příští den, byla zcela normální.

Při kvalitativním toxikologickém vyšetření (Ústav soudního lékařství ÚVN Praha) byla v krvi zjištěna stopová přítomnost Noxyronu, v moči stopy Noxyronu a metabolitů Chlorprothixenu.

Během hemoperfúzní léčby došlo u obou našich nemocných k poklesu počtu krevních destiček o více jak 50 % (ze 164 000 na 75 000 a ze 190 000 na 92 000 v mm³), aniž došlo ke klinickým projevům krvácení. Dále jsme zjistili snížení hodnot fibrinogenu v plazmě o 25–40 %, pokles kyseliny močové v séru o 50 % a mírný pokles celkové cholesterolemie (o 30 % výchozích hodnot). U první nemocné, kde byla hemoperfúze použita opakovaně, došlo navíc k mírnému poklesu počtu bílých krvinek, hodnoty celkové krevní bílkoviny a hladiny sérového fosforu a vápníku. Během několika dní spontánně došlo k normalizaci všech snížených hodnot. Ostatní sledované hematologické a biochemické hodnoty (červený krevní obraz, hladina sérového natria, kalie, bilirubinu, močoviny, kreatininu a enzymů) byly bez významnějších odchylek od normy.

Rozprava

Klinický obraz otravy psychofarmaky (2, 13) je na rozdíl od otravy barbituráty velmi pestrý v paletě vyvolaných příznaků, tíži klinických projevů a době jejich trvání. Podle klinického obrazu se dělí akutní otravy psychofarmaky na dva základní typy:

I. Chlorpromazinový typ, představující velkou skupinu neuroleptik, je charakterizovaný kromě alterace vědomí příznaky zvýšeného tonu parasymptiku (hypotermie, hypotonie, mióza) a excitomotorickými extrapyramidovými projevy.

II. tofranilový = imipraminový typ, jenž reprezentuje thymoleptika, blokátory monoaminooxidázy a do určité míry i psychomimetika, se projevuje naopak příznaky ze zvýšeného tonu sympatiku (hypertermie, přechodná počáteční hypertenze, tachykardie, pocení, mydriáza). Tento typ má mnohem závažnější prognózu (hlavně tricyklická antidepresiva) s časnými i pozdními fatálními komplikacemi.

Intoxikace antifobiky typu Meproamatu vyvolávají symptomatologii mezi I. a II. typem, příznaky intoxikace antifobiky benzodiazepinové skupiny stojí ještě blíže k I. typu. Projevy intoxikací nebarbiturátovými hypnotiky, která se řadí mezi psychofarmaka, stojí mezi II. typem a klinickým obrazem akutní intoxikace barbituráty. U častých kombinovaných otrav není klinický obraz typický. U některých kombinací jde o potenciaci toxického účinku (antifobikum + nebarbiturátové hypnotikum), u jiných jen o sumaci účinku jednotlivých složek (kombinace dvou neuroleptik), nebo naopak o zmírnění nebo rušení účinku (neuroleptikum + thymoleptikum).

Bezvědomí při intoxikacích psychofarmaky je delší než po barbiturátech. Zásah do oblasti vegetativních nervů způsobuje, že se otrava někdy projevuje jen kardiovaskulární symptomatologií, což může zpočátku ztěžovat diagnózu (1, 11).

Toxická účinnost většiny psychofarmak, zvláště neuroleptik (chlorpromazinový typ otravy) a některých antifobik (benzodiazepiny) je mnohem nižší než u barbiturátů, avšak většina léků ze skupiny antidepresiv, zvláště tricyklických, se v toxicitě barbiturátům vyrovná, nebo ji i předčí (2).

Léčba akutních otrav psychofarmaky se v podstatě neliší od jiných perorálních lékových intoxikací. Avšak odlišná farmakokinetika některých psychofarmak modifikuje náš léčebný postup. Tricyklická antidepresiva i neuroleptika se pomalu vstřebávají z gastrointestinálního traktu. Proto se má dělat výplach žaludku, i když uplyne více hodin od požití léků. Doporučuje se výplach žaludku opakovat, protože např. tricyklická antidepresiva se po požití a vstřebání protrahovaně vylučují žluodeční sliznicí a pak se znovu vstřebávají. Tento koloběh je jednou z příčin náhlých úmrtí u ne-

mocných, kteří se během léčby intoxikace již nápadně klinicky zlepšili. Léčebného uplatnění by mělo doznat i podání gelových antacid a pryskyřičných iontoměničů k zábraně resorpce z gastrointestinálního traktu (10). Vylučování psychofarmak a jejich metabolitů z organismu je pomalejší než u jiných léků. U některých nemocných se vylučují glukuronidy chlorpromazinu ještě až 16 týden po skončení léčby.

Z eliminačních metod se, kromě výplachu žaludku a klyzmatu, užívá forsírované diurézy (9), peritoneální dialýzy (6) a hemodialýzy (7, 12). Tyto metody jsou málo účinné nebo zcela bezcenné u intoxikací neuroleptiky a zvláště tricyklickými antidepresivy, protože renální exkrece nemetabolizovaných léků je velmi nízká. Uvedené způsoby léčby mají význam jen u antifobik meprobamatového typu, u nebarbiturátových hypnotik a inhibitoru monoaminoxidázy. U benzodiazepinových antifobik je pro jejich dlouhý poločas mizení z plasmu výhodná peritoneální dialýza. V posledních letech se v léčbě akutních intoxikací psychofarmak ujala nová eliminační metoda — hemoperfúze (8, 14). Ve srovnání s dosud užívanými eliminačními metodami (forsírovanou diurézou, peritoneální a extrakorporální dialýzou) se jeví hemoperfúze jako účinnější (5, 14, 17). U dialyzovatelných psychofarmak je jejich clearance při hemoperfúzi několikanásobně vyšší než při dialyzační léčbě. U nedialyzovatelných psychofarmak (např. tricyklických antidepresiv) je hemoperfúze metodou volby.

Je-li vážné podezření, že intoxikovaný požil tricyklické antidepresivum a není možno zjistit požitou dávku ani sérovou koncentraci, je třeba ihned zahájit hemoperfúzi bez ohledu na klinický stav vzhledem k farmakokinetickým zvláštnostem těchto látek a z toho vyplývajících pozdních fatálních komplikací.

Při všech třech u nás provedených hemoperfúzích jsme použili hemoperfúzní kapsle Haemocol od fy Sandev Ltd. Sorbentem jsou v ní biokompatibilní granule aktivovaného dřevěného uhlí, potažené polymerem, který snižuje vychytávání bílých krvinek a krevních destiček. Po otevření dvou použitých kapslí jsme nezjistili žádná krevní koagula na granulích ani na filtrační mřížce ve vstupním i výstupním otvoru kapsle. To podporuje domněnku, že příčinou poklesu krevních destiček během hemoperfúze není koagulace na granulích sorbentu v kapsli, ale poškození při cirkulaci v hemoperfúzním systému, jež vede k jejich sekvestraci a destrukci v retikuloendoteliálním systému (4).

V našem případě jsme použili 2krát hemoperfúzi v celkovém trvání 11 hodin (s přestávkou 14 hodin mezi jednotlivými aplikacemi) u těžké otravy letální dávkou nebarbiturátového hypnotika Noxyronu v kombinaci se subletální dávkou antifobika Meprobamatu. Po 33hodinovém bezvědomí došlo k dramatické

úpravě stavu vědomí s rychlým ústupem komplikující bronchopneumonie. Třetí hemoperfúze byla provedena také u kombinované otravy — neuroleptikem Chlorprothixenem, spolu s nebarbiturátovým hypnotikem Noxyronem a malou dávkou tricyklického antidepresiva Prothiadenu. Důvodem použití hemoperfúze u této intoxikace bylo zhoršení stavu vědomí navzdory prováděné konzervativní léčbě a údaj o požití tricyklického antidepresiva, bez přesné znalosti požitě dávky. V tomto případě včasné, preventivní použití hemoperfúze vedlo k rychlé úpravě klinického stavu a k zábraně plného rozvoje klinického obrazu této intoxikace.

Hemoperfúze, jako nová eliminační toxikologická metoda, je efektivní nejen při léčení akutních intoxikací vyvolaných psychofarmaky, ale také celou škálou jiných léků a chemických přípravků, požitých v suicidálním úmyslu nebo náhodně (u dětí).

Za indikaci k hemoperfúzi se považuje požití letální dávky známého jedu, schopného adsorpce na hemoperfúzní sorbent, je-li hluboké kóma a objeví-li se tyto příznaky: hypotenze pod 90 torrů systolického TK, hypoventilace, hypotermie nebo zhoršení stavu během 24 hodin přes nepřetržitě prováděnou konzervativní léčbu. Další indikací je stav, kdy došlo k intoxikaci po požití jedu, jehož druh, množství ani sérová koncentrace nejsou známy a intoxikovaný se nachází v hlubokém bezvědomí (8, 14).

Hemoperfúze, používaná při léčbě akutních exogenních intoxikací, je jednoduchou metodou, bezpečnou pro intoxikovaného, pohotovou a přenosnou. Sestavení hemoperfúzního systému si vyžádá 15 až 20 minut. Hemoperfúzi lze užít v každém zdravotnickém zařízení, kde jsou podmínky pro intenzivní péči a kde je k dispozici krevní čerpadlo (například od hemodialyzátoru). Většímu rozšíření této metody zatím brání vysoká dovozní cena hemoperfúzních kapslí (600—700 západoněmeckých marek za 1 kus). Je však reálné, že v nejbližších letech bude vyvinuta a vyráběna československá hemoperfúzní kapsle, používající vhodnou domácí sorbenty. To by přispělo k rozšíření hemoperfúzní léčby v mírové klinické toxikologii. Znamenalo by to přínos i pro válečnou toxikologii, protože úspěchy při léčení mírových intoxikací psychofarmaky a organofosfátovými insekticidy pomocí hemoperfúze jsou slibné i pro léčení válečných otrav způsobených bojovými otravnými látkami — typu psychoaktivních látek a organofosfátů.

Souhrn

Autoři na základě úspěšného použití hemoperfúze při léčení dvou intoxikací psychofarmaky, upozorňují na možnost použití této nové eliminační metody v klinické mírové, ale i válečné toxikologii. Hemoperfúze ve srovnání s dosud užívanými eliminačními metodami

Tab. 1

Přehled jedů odstranitelných z organismu hemoperfúzí

ANALGETIKA	salicylany phenacetin Paracetamol Morphin	
ANTIEPILEPTIKA	Primidon Tegretol	
ANTIISTAMINIKA	Prothasin	
CYTOSTATIKA	Metothrexat	
HYPNOTIKA	barbituráty	
HERBICIDA	Paraquat Diquat	
ORGANICKÁ ROZPOUŠTĚDLA	tetrachlormethan trichlormethan trichlorethylen	
PSYCHOFARMAKA	neuroleptika	Chlorpromazin Plegomazin Levopromazin Thioridazin
	antidepresiva	Amitriptylin Nortriptylin Imipramin
	antifobika	Meproamat Diazepam
	psychostimulantia	Psychoton Fenmetrazin
	nebarbiturátová hypnotika	Noxyron Dormogen Etchlovynol
ROSTLINNÉ ALKALOIDY	Digoxin Atropin	
ROSTLINNÉ JEDY	amanitin phaloidin phaloín	
SEDATIVA	bromidy	
JINÉ	amoniak arsen	

je účinnější, pohotovější, jednodušší a bezpečnější. V práci je uveden klinický obraz a léčebné možnosti u intoxikací psychofarmak, včetně indikací k hemoperfúzní léčbě, jak u intoxikací psychofarmak, tak i ostatními léky.

Literatura

- Ballin, J. C.: Toxicity of tricyclic antidepressants. J. Amer. med. Ass., 231, 1975, č. 13, s. 1369.
- Baštecký, J.: Přehled klinické toxikologie psychofarmak. ZPRÁVY Výzkumného ústavu psychiatrického Praha, 1972, č. 21.
- Filipová, J.: Toxikologické informační středisko Kliniky nemocí z povolání, Praha — osobní sdělení.
- Gazzard, B. G. - Weston, M. J. - Murray-Lyon, I. M. - Flax, H. - Record, C. O. - Portman, B. - Langley, P. G. - Dunlop, E. H. - Mellon, P. J. - Ward, M. B.: Charcoal haemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure. Lancet, 7870, 1974, č. 1, s. 1301—1307.
- Chang, T. M. S. - Coffey, J. F. - Barre, P. - Gonda, A. - Dirks, J. H. - Levy, M. - Lister, C.: Microcapsule artificial kidney: treatment of patients with acute drug intoxications. Canad. Med. Ass. J., 108, 1973, č. 17, s. 429—433.
- Chobola, M. - Záruba, K. - Šita, F.: Otrava Meproamatem, léčená peritoneální dialýzou. Prakt. lék., 49, 1969, č. 17—18, s. 672.
- Krch, V. - Erben, J.: Význam hemodialýzy v léčení akutních exogenních intoxikací. Čas. Lék. čes., 110, 1971, č. 5—6, s. 137—141.

8. Martin, A. M.: Haemoperfusion. Přednáška na symposiu čs. nefrologické společnosti a fy Gambro, Praha 1977.
9. Matejka, J. - Szabo, T. - Petrák, B. F. - Puškár, V.: Interné indikácie liečby Manitolom, Voj. zdrav. Listy, 39, 1970, č. 6, s. 248—253.
10. Medical News, Interactions of psychotropic Agents. J. Amer. med. Ass., 223, 1973, č. 8, s. 854.
11. Rasenach, V. - Gattenlöhner, W.: Intoxikationen mit tricyklischen Psychofarmaka. Med. Klin., 71, 1976, č. 12, s. 507—512.
12. Szabo, T. - Petrák, B. F. - Pavlík, L.: Naše zkušenosti s léčbou akutních otráv exogenného pôvodu extrakorporálnou hemodialýzou. Lék. Obzor, 17, 1968, č. 4, s. 257—264.
13. Ševčík, M.: Praktická toxikologie. II. Praha, SZdN 1965, 316 s.
14. Vale, J. A. - Rees, A. J. - Widdop, B. - Goulding, R.: Use of charcoal hemoperfusion in the management of severely poisoned patients. Br. Med. J., 5948, 1975, č. 1, s. 5—9.
15. Vinař, O.: Psychofarmakologie: Dvě nové perspektivy. Farmakoter. Zpr., 22, 1976, č. 5, s. 355—359.
16. Vinař, O.: Psychofarmaka v psychosomatické medicíně. Farmakoter. Zpr., 22, 1976, č. 6, s. 447—451.
17. Widdop, B. - Medd, R. K. - Braithwaite, R. - Rees, A. J. - Goulding, R.: Experimental drug intoxication: Treatment with charcoal haemoperfusion. Arch. Toxikol., 1975, č. 1, s. 27—36.