

AKADEMIA MEDYCZNA IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA
W KRAKOWIE

BARBARA GROSZEK

PRZYDATNOŚĆ HEMOPERFUZJI
W LECZENIU
OSTRYCH ZATRUĆ

PRACA DOKTORSKA

PROMOTOR: DOC. DR HAB. JANUSZ PACH

Bibl. Medyczna CM UJ



1816096033

KLINIKA TOKSYKOLOGII
KATEDRY MEDYCYNY PRACY I CHOROÓB ZAWODOWYCH
AKADEMII MEDYCZNEJ
W KRAKOWIE

Kraków, 1989

Panu Docentowi

Dr habil. Januszowi Pachowi

pragnę wyrazić podziękowanie

za podjęcie obowiązków Promotora

oraz za rady i cenne wskazówki

podczas opracowywania materiałów

SPIS TREŚCI

CZĘŚĆ OGÓLNA

ROZDZIAŁ 1. WPROWADZENIE	6
1.1 Rys historyczny.....	6
1.2 Losy trucizny w ustroju.....	8
1.2.1 Wchłanianie.....	8
1.2.2 Dystrybucja.....	11
1.2.3 Eliminacja.....	13
1.2.4 Podsumowanie.....	15
1.3 Charakterystyka metod pozaustrojowej eliminacji trucizn.....	18
1.3.1 Dializa otrzewnowa.....	18
1.3.2 Hemodializa.....	18
1.3.3 Hemofiltracja.....	20
1.3.4 Plazmafereza.....	21
1.3.5 Hemoperfuzja.....	22
1.3.6 Podsumowanie.....	25
1.4 Zastosowanie hemoperfuzji w ostrych zatruciach.....	26
1.4.1 Wskazania do hemoperfuzji w ostrych zatruciach.....	26
1.4.2 Ilościowa ocena hemoperfuzji.....	28
1.4.3 Powikłania hemoperfuzji.....	31
1.4.4 Inne zastosowania hemoperfuzji.....	32
 ROZDZIAŁ 2. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY.....	 34
 ROZDZIAŁ 3. MATERIAŁ I METODYKA.....	 36
3.1 Materiał.....	36
3.2 Metody.....	37
 CZĘŚĆ SZCZEGÓŁOWA	
ROZDZIAŁ 4. HEMOPERFUZJA W ZATRUCIACH LEKAMI	40
4.1 Wstęp.....	40
4.1.1 Charakterystyka wybranych grup leków.....	40
4.1.1.1 Barbiturany.....	40

4.1.1.2	Meprobamat.....	43
4.1.1.3	Benzodiazepiny.....	44
4.1.1.4	Tricykliczne antydepresanty.....	46
4.1.1.5	Glikozydy naparstnicy.....	48
4.2	Cel i założenia pracy.....	51
4.3	Materiał i metodyka.....	51
4.4	Wyniki.....	53
4.4.1	Zatrucia fenobarbitalem i innymi lekami.....	53
4.4.2	Zatrucia cyklobarbitalem i diazepamem.....	59
4.4.3	Zatrucia tricyklicznymi antydepresantami.....	66
4.4.4	Zatrucia digoksyną.....	70
4.5	Dyskusja	76
4.6	Wnioski.....	81

ROZDZIAŁ 5 HEMOPERFUZJA W ZATRUCIACH INHIBITORAMI CHOLINES-TERAZ.....82

5.1	Wstęp.....	82
5.2	Związki fosforoorganiczne.....	83
5.2.1	Ogólna charakterystyka.....	83
5.2.1.1	Budowa chemiczna i właściwości fizykochemiczne.....	84
5.2.1.2	Toksyczność, drogi wchłaniania, metabolizm.....	84
5.2.1.3	Mechanizm działania.....	85
5.2.1.4	Obraz kliniczny.....	86
5.2.1.5	Postępowanie lecznicze.....	88
5.2.2	Cel i założenia pracy.....	90
5.2.3	Materiał i metodyka.....	91
5.2.4	Wyniki.....	93
5.2.5	Dyskusja.....	106
5.2.6	Wnioski.....	112
5.3	Karbaminiany.....	113
5.3.1	Ogólna charakterystyka.....	113
5.3.1.1	Budowa chemiczna i właściwości fizykochemiczne.....	113
5.3.1.2	Toksyczność, drogi wchłaniania, metabolizm	113
5.3.1.3	Mechanizm działania.....	114
5.3.1.4	Obraz kliniczny.....	114

5.3.1.5 Postępowanie lecznicze.....	115
5.3.2 Cel i założenia pracy.....	116
5.3.3 Materiał i metodyka.....	116
5.3.4 Wyniki.....	117
5.3.5 Dyskusja.....	124
5.3.6 Wnioski.....	127
ROZDZIAŁ 6. HEMOPERFUZJA W ZATRUCIACH MUCHOMOREM SROMOTNIKO- WYM.....	128
6.1 Wstęp.....	128
6.1.1 Mechanizm działania toksycznego.....	129
6.1.2 Obraz kliniczny.....	131
6.1.3 Postępowanie lecznicze.....	132
6.2 Cel i założenia pracy.....	135
6.3 Materiał i metodyka.....	136
6.4 Wyniki.....	139
6.5 Dyskusja.....	148
6.6 Wnioski.....	157
ROZDZIAŁ 7. OMÓWIENIE KOŃCOWE.	159
STRESZCZENIE.....	165
PIŚMIENNICTWO.....	171

C Z E Ś Ć O G Ó L N A

ROZDZIAŁ 1.

WPROWADZENIE

1.1 RYS HISTORYCZNY

Oстрыm zatruciem nazywamy stan chorobowy spowodowany nagłym przyjęciem leku lub substancji trującej w takiej ilości, która powoduje ciężkie zaburzenia funkcji ustroju, mogące doprowadzić do śmierci (15).

Losy człowieka od zarania jego dziejów są związane z zatruciami. Każdy okres ma własne trucizny i historię zatruc. Już w papyrusach staroegipskich znaleziono zapisy o truciznach roślinnych i zwierzęcych. W starożytności znano nie tylko wiele trucizn, ale także stosowano odtrutki, zwane "iheriac". Rzymianie stosowali trucizny w celach politycznych. Bogata jest historia zatruc w wiekach średnich, wieki późniejsze miały też swoich sławnych trucicieli i ich ofiary (8, 14).

Od początków XIX wieku datuje się rozwój szeregu nauk, takich jak analityka chemiczna, fizjologia, patologia, farmakologia, toksykologia. Dalszy rozwój tych nauk w wieku XX sprzyjał wykrywaniu trucizn w narządach i tkankach, przede wszystkim służył jednak opracowaniu metod leczenia i ratowania chorych zatrutych (8, 14).

Przed 35 - 40 laty, gdy najczęstszą przyczyną ostrych zatruc były pochodne kwasu barbiturowego i salicylowego, wskaźnik śmiertelności wynosił ponad 20%. W tym okresie

podstawową metodą leczenia było płukanie żołądka i stosowanie leków stymulujących ośrodkowy układ nerwowy. Przez wiele lat leki te były uważane za podstawowe w leczeniu zatruc i niełatwo z nich rezygnowano, mimo że narastała liczba doniesień o groźnych dla życia powikłaniach w wyniku ich stosowania (8, 32, 39).

W latach pięćdziesiątych Kirkegaard, wykorzystując doświadczenia z okresu II wojny światowej w leczeniu wstrząsu wykazał, że ważną rolę w ostrych zatruciach lekami nasennymi odgrywa właściwe leczenie wstrząsu sercowo-naczyniowego. Ponadto Nilsson zwrócił uwagę na konieczność zapobiegania niedotlenieniu tkanek i utrzymania drożności dróg oddechowych (8, 39).

Przełomowy moment w leczeniu ostrych zatruc nastąpił w latach sześćdziesiątych, kiedy to Clemmensen i Nilsson przedstawili wyniki swoich dwunastoletnich obserwacji prowadzonych w Kopenhadze. Wykazali oni, że zaniechanie środków cucących na rzecz stosowania tylko zasad intensywnej terapii zachowawczej, nazwanej później "metodą skandynawską", doprowadziło do obniżenia śmiertelności w ostrych zatruciach do około 1 - 2 % (8, 32, 39, 81).

Szerokie stosowanie zasad intensywnej terapii zachowawczej w leczeniu ostrych zatruc pozwala na utrzymywanie się tak niskiego wskaźnika śmiertelności także obecnie, mimo wprowadzenia przez przemysł farmaceutyczny i chemiczny na rynek szeregu leków i związków będących potencjalnymi truciznami. Nadal jest to najważniejsza metoda leczenia ostrych zatruc. Istnieje jednak niewielka grupa najciężej zatrutych pacjentów, wśród których śmiertelność jest nadal wysoka i wy-

nosi wg różnych autorów od 4 - 34 % (26, 65, 66, 151, 166). Pacjenci ci wymagają zastosowania pozaustrojowej eliminacji trucizn jako dodatkowej metody leczenia.

1.2 LOSY TRUCIZNY W USTROJU

Istotą metod pozaustrojowej eliminacji jest usuwanie trucizny wprost ze strumienia krwi, ponieważ wraz ze strumieniem krwi dociera ona do narządów, gdzie wywołuje toksyczny efekt. Chociaż celowość eliminacji trucizny z krwi wydaje się oczywista, to złożoność zachowań leków i innych substancji toksycznych w ustroju powoduje, że efektywność tych metod nie jest łatwa do oceny (8, 26, 166).

Zagadnieniami opisywania szybkości z jaką substancja ulega wchłanianiu, dystrybucji, biotransformacji i wydalaniu zajmuje się w przypadku leków - farmakokinetyka, w przypadku trucizn - toksykokinetyka. Używając języka matematyki stosuje się one do opisu tych zachowań tzw. modele. Jeden z nich, model wykładniczy, biorący za podstawę opisu proste prawa kinetyki, daje się wyrazić w sposób poglądowy modelami kompartmentowymi (8, 9, 27, 28, 39, 60, 69). Zapoznanie się z podstawowymi pojęciami farmakokinetyki pozwoli odpowiedzieć na pytanie, dlaczego różne metody pozaustrojowej eliminacji mniej lub bardziej skutecznie eliminują dany lek czy inną truciznę z ustroju.

1.2.1 Wchłanianie

Wchłanianie trucizny jest to proces przejścia substancji ze środowiska zewnętrznego do krwiobiegu. Niezależnie od drogi wchłaniania, przejście substancji z miejsca kontaktu

do krwi, a także jej transport do różnych tkanek wymaga przekroczenia licznych barier, jakimi są błony biologiczne. Mechanizm transportu przez błony może być wieloraki, ale najczęściej jest to transport bierny - dyfuzja, czyli przechodzenie substancji przez lipidowo-białkowe struktury błon samorzutnie, bez nakładu energii, zgodnie z gradientem stężeń. Proces ten trwa aż do wyrównania stężeń po obu stronach błony i przebiega z szybkością zależną od różnicy stężeń. Przez lipidowo-białkowe błony biologiczne łatwiej przechodzą cząsteczki elektrycznie obojętne, niż jony. Ponieważ większość substancji to słabe kwasy lub zasady, wobec tego stała dysocjacji tych związków i pH środowiska, z którego odbywa się wchłanianie, są czynnikami decydującymi o stopniu dysocjacji tych związków i liczbie cząsteczek niezdisocjowanych, które mogą dyfundować przez błonę. Zagadnienie to omawia hipoteza podziału wg pH. W myśl tej hipotezy leki o charakterze kwasów lepiej wchłaniają się ze środowiska kwaśnego, a leki o charakterze zasad - ze środowiska zasadowego. Wchłanianie tricyklicznych antydepresantów może być opóźnione, ponieważ wzrasta ich jonizacja w kwaśnym soku żołądkowym (8, 9, 26, 39, 60, 75, 166).

Drugi ważny rodzaj transportu, to transport czynny polegający na przechodzeniu związków przez błony biologiczne wbrew istniejącemu gradientowi stężeń. Proces ten jest możliwy tylko przy udziale odpowiednich nośników i nakładzie energii (8, 60, 75).

Transport przez błony ma fundamentalne znaczenie w przechodzeniu trucizn poprzez otrzewną w dializie otrzewnowej, a poprzez błonę dializatora w hemodializie. Większość

substancji jest transportowana na drodze dyfuzji biernej zgodnie z gradientem stężeń. Dla małych cząsteczek, z niską masą cząsteczkową (mniej niż 500 daltonów), odbywa się to na drodze prostej filtracji przez pory w błonie. Typowymi przykładami takich substancji są mocznik i metanol - są one łatwo rozprowadzane w płynach ustrojowych i bez trudu dializują się. Głównym ograniczeniem hemodializy jest zależność dyfuzji od porowatości błony, toteż usuwanie toksyn endogennych i egzogennych jest istotnie ograniczone, gdy ciężar cząsteczkowy substancji wzrasta powyżej 500 daltonów (8, 39).

Rozpuszczalność w lipidach, poza determinowaniem transportu przez błony komórkowe, wpływa w istotny sposób na gromadzenie się substancji w tkankach bogatych w lipidy, takich jak mózg i tkanka tłuszczowa. Wolny przepływ krwi w tkance tłuszczowej wpływa na rozległe odkładanie się w niej związków rozpuszczalnych w tłuszczach. Powstaje zatem nagromadzenie trucizny trudne do usunięcia. Ma to duże znaczenie kliniczne, co można zilustrować na przykładzie glimidu, leku dobrze rozpuszczalnego w tłuszczach. Znanym zjawiskiem jest zmienny stan kliniczny pacjenta, u którego spotykamy się z nagłym wystąpieniem śpiączki po okresie odzyskania świadomości. Niekontrolowane uwalnianie glimidu z tkanki tłuszczowej jest przyczyną tego zjawiska (8, 39, 75).

Wchłonięte substancje po dostaniu się do krążenia wiążą się z białkami, w sposób zależny od rodzaju i właściwości danego związku. Jedne wiążą się słabiej, inne silniej, przy czym związki o charakterze kwasów wiążą się z albuminami, a związki o charakterze zasad - z kwaśną α_1 -glikoproteina

i lipoproteinami. Pewna część substancji toksycznych ulega związaniu z białkami wewnątrzkomórkowymi. Fakt ten jest ważny dlatego, że tylko wolna, niezwiązana z białkami część leku czy substancji toksycznej może rozpocząć następny etap wędrówki, jakim jest dystrybucja. Tylko niezwiązane substancje uczestniczą w równowadze dyfuzji (8, 39, 60, 75). Większość połączeń z białkami jest słaba i łatwo odwracalna, ale niektóre mogą być wiązaniami kowalencyjnymi i nieodwracalnymi, co ma dość istotne znaczenie w pozaustrowej terapii. Połączenia z białkami krwi i tkanek ograniczają ilość wolnego związku przechodzącego do przestrzeni pozanaczyniowej, jak również usuwanego drogą filtracji kłębkowej i poprzez błony dializacyjne (8, 39, 60).

1.2.2 Dystrybucja

Dystrybucja leku czy substancji toksycznej w organizmie stanowi odwracalny, zachodzący w dwóch kierunkach, proces przechodzenia substancji z krwi do tkanek i z powrotem. Proces ten zależy od stopnia ukrwienia tkanek i narządów, od szybkości przepływu krwi przez narządy, od stopnia wiązania związku z białkami krwi i tkanek, od właściwości substancji (polarna - niepolarna) oraz od jej zdolności do przechodzenia przez błony biologiczne. Ponieważ ukrwienie narządów jest różne, wobec tego i rozmieszczenie leków i trucizn jest różne w poszczególnych narządach (8, 26, 39).

Płuca, nerki, serce, gruczoły wydzielania wewnętrznego, wątroba stanowią grupę narządów silnie ukrwionych, określanych w farmakokinetyce jako kompartment centralny. Przejście substancji z krwi do tych tkanek odbywa

się szybko, a ponadto szybko ustala się stały stosunek stężenia związku w tkance do jego stężenia w osoczu (8, 39).

Mięśnie, szpik kostny, skóra, tkanka tłuszczowa oraz kości stanowią grupę tkanek słabo ukrwionych, są określane jako kompartment zewnętrzny, peryferyjny lub tkankowy (8,39).

Bariera krew - płyn mózgowo-rdzeniowy nie jest absolutną przeszkodą dla substancji toksycznych. Rozpuszczalność w lipidach odgrywa najważniejszą rolę w determinowaniu szybkości z jaką dana substancja przechodzi do ośrodkowego układu nerwowego (27, 75).

Podział ten nie jest jednak ścisły, ponieważ niektóre słabo ukrwione tkanki są łatwo dostępne dla określonych leków czy związków i stanowią dla nich kompartment centralny.

Rozmieszczenie substancji w tkankach charakteryzuje pojęcie pozornej objętości dystrybucji (V_d). Objętość dystrybucji jest to pozorna objętość, która odpowiadałaby tej ilości wody ustroju, w której znana dawka leku musiałaby być rozpuszczona, aby uzyskać stężenie równe stężeniu we krwi. Przyjmując, że ustrój jest jednokompartementowy, tzn. substancja rozprowadzana jest w nim homogenicznie, to jej objętość dystrybucji (V_d) jest zależna od dawki podanej substancji (D) i stężenia tej substancji we krwi (C).

$$V_d = C/D$$

Jednak większość substancji nie jest rozprowadzana homogenicznie, różne jest ich stężenie w poszczególnych tkankach jako wynik rozpuszczalności w tłuszczach, aktywnego transportu, połączeń z białkami, gradientu pH. Pozorna objętość dystrybucji odpowiada fizjologicznej przestrzeni wodnej tylko dla takich trucizn jak metanol, który jest rozprowadza-

ny w płynach ustrojowych równomiernie, nie wiąże się z białkami osocza i tkanek, nie gromadzi się w tkance tłuszczowej. W tym przypadku objętość dystrybucji (V_d) wynosi 0.6 l/kg, czyli odpowiada zawartości wody w ustroju dorosłego człowieka. Wyraźnie wyższa wartość V_d wskazuje, że ta substancja jest w znacznym stopniu związana w tkankach (8, 9, 27, 28, 38, 39, 60, 69, 75).

W klinice objętość dystrybucji jest ważna z dwóch powodów. Znajomość objętości dystrybucji i stężenia danego leku w osoczu pozwala obliczyć dawkę przyjętego leku. Ponadto pozorna objętość dystrybucji jest jednym z czynników, który określa dostępność danej substancji do eliminacji drogą pozaustrojowych metod. Wysoka wartość V_d wskazuje, że lek jest rozmieszczony w trudniej dostępnych kompartmentach tkankowych. Digoksyna, tricykliczne antydepresanty, neuroleptyki należą do takich leków, są przykładem substancji trudno dostępnych do usuwania metodami pozaustrojowej eliminacji (8, 9, 13, 27, 38, 39, 166):

1.2.3 Eliminacja

W wyniku dystrybucji związek toksyczny dostaje się do tkanek, gdzie wywiera właściwe sobie działanie, a następnie przechodzi wraz ze strumieniem krwi do wątroby, gdzie ulega biotransformacji i do nerek, będących głównym narządem wydalania.

Biotransformacja jest zespołem procesów biochemicznych, w wyniku których cząsteczka związku pod wpływem enzymów ulega przemianom prowadzącym najczęściej do powstania związków nietoksycznych, rozpuszczalnych w wodzie i tym samym

możliwych do usunięcia przez nerki. Niekiedy produktami biotransformacji są związki również aktywne farmakologicznie lub toksykologicznie, lub powstają dopiero z nietoksycznych związków toksyczne metabolity (8, 9, 38, 39, 60, 99).

Związek niezmieniony lub produkty jego biotransformacji są wydalane różnymi drogami, przy czym najważniejszą jest wydalanie przez nerki, obejmujące przesączanie kłębkowe, sekrecję kanalikową i resorpcję zwrotną. Resorpcja zwrotna jest procesem, który podobnie jak wchłanianie, zależy od pH środowiska, w tym przypadku moczu, w sposób określony przez kwasowo-zasadową teorię podziału (8, 27, 60). Dwa ostatnie procesy - biotransformacja i wydalanie - są określane łącznym terminem jako eliminacja (27, 60).

Szybkość, z jaką zachodzą procesy biotransformacji i wydalania jest opisywana przez stałą szybkości eliminacji (K); jest ona miarą znikania substancji z osocza i całego ustroju. Z wielkością stałej K związana jest inna miara szybkości eliminacji - biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$), czyli czas, po upływie którego z ustroju połowa obecnej w nim ilości leku czy trucizny; względnie czas, po upływie którego stężenie substancji w osoczu zmaleje do połowy. Tę zależność wyraża się równaniem:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

Alternatywną metodą oceny szybkości eliminacji leku jest określenie klirensu leku. Jest on miarą szybkości usuwania substancji z ustroju. Całkowity klirens ustrojowy (Cl_T) lub klirens osocza jest sumą wszystkich klirensów -

nerkowego i pozanerkowego. Między powyższymi parametrami istnieją zależności. Okres półtrwania i stała eliminacji są zależne od objętości dystrybucji (V_d) i całkowitego klirensu (Cl_T):

$$Cl_T = V_d \times K$$

lub

$$t_{1/2} = 0.693 \frac{V_d}{Cl_T}$$

Jak wynika z powyższych równań, okres półtrwania może ulec skróceniu przez zmniejszenie objętości dystrybucji, przez przyspieszenie klirensu lub zmianę obu tych parametrów (8, 9, 27, 28, 46, 69, 75, 154).

1.2.4 Podsumowanie

Spontaniczna toksykokinetyka jest bardzo rzadko badana, a prace prezentujące parametry toksykokinetyczne najczęściej dotyczą badań przeprowadzonych na zwierzętach, wyjątkowo dotyczą ciężko zatrutych pacjentów, leczonych hemodializą czy hemoperfuzją. Rzadko brany jest pod uwagę w tych pracach klirens endogenny, metabolizm wątrobowy, a uzyskane parametry kinetyczne porównywane są tylko z parametrami farmakokinetycznymi. Oczywistym jest, że niewydolność krążenia, czy niedotlenienie tkanek, często spotykane w ostrych zatruciach, mają znaczący wpływ na kinetykę związków, szczególnie na wchłanianie w przewodzie pokarmowym, wydalanie przez nerki i metabolizm wątrobowy (13, 69).

Ciężko zatruty pacjent jest trudnym modelem do badań toksykokinetycznych, ponieważ kilka parametrów jest za-

zwyczaj nieznanymi. Informacje zawierające dawkę, czas od spożycia trucizny są często niewiarygodne. Ilość trucizny usunięta drogą płukania żołądka i podawanego doustnie węgla aktywowanego jest trudna do oszacowania. Objętość dystrybucji i kinetyka absorpcji nie mogą być wprost mierzone jak w farmakokinetycznym doświadczeniu. Podawane wartości objętości dystrybucji, klirensu ustrojowego i okresów półtrwania są zazwyczaj określone dla zdrowych ochotników i nie mogą być bezkrytycznie przenoszone na zatrutych pacjentów, u których procesy fizjologiczne zostały poważnie zaburzone (13, 69).

Zmiany stężenia leku lub związku toksycznego we krwi są najczęściej stosowanym parametrem oceniającym odpowiedź zatrutego pacjenta na leczenie metodami pozaustrojowej eliminacji. Aby miały one istotne znaczenie muszą być oceniane z uwzględnieniem wiadomości o kinetyce leku czy związku. Jako przykład niech posłuży doświadczenie Gibsona z eliminacją digoksyny drogą hemoperfuzji u psa. Stężenie digoksyny w surowicy szybko obniżyło się w czasie hemoperfuzji, ale poziom leku w kompartmentie peryferyjnym (dla digoksyny jest nim mięsień sercowy), kompartmentie wolnej równowagi obniżył się w niewielkim stopniu i powoli. Po zakończeniu zabiegu, gdy ustaliła się równowaga między kompartmentami, poziom digoksyny w surowicy ponownie wzrósł (8, 13, 69).

Jedną z trudności w naukowym oszacowaniu skuteczności pozaustrojowej terapii jest dokładne określenie ilości usuniętej trucizny. Powszechnie używanymi parametrami są: wskaźnik oczyszczania - klirens, współczynnik wydajności, współczynnik ekstrakcji. Kalkulacja tych parametrów opiera

się na pomiarach stężenia trucizny w kompartmentie centralnym, czyli surowicy krwi. Dane te nie obrazują rozprzestrzeniania się trucizny w tkankach ani kinetyki międzykompartmentowej. Paraquat jest szczególnym przykładem ilustrującym ten problem. W czasie hemoperfuzji stężenie paraquatu szybko spada do zera i utrzymuje się przez wiele godzin na tym poziomie po zakończeniu zabiegu, ponieważ równowaga między kompartmentem centralnym a peryferyjnym ustala się bardzo wolno. Oznacza to, że sposób eliminacji jest wydajny, ale nieskuteczny w usuwaniu substancji z miejsca jej działania, czyli w tym przypadku z płuc (8, 13, 38, 39).

Uwzględniając kryteria farmakokinetyczne i toksykinetyczne wskazaniem do pozaustrojowej eliminacji będą zatrucia związkami charakteryzującymi się niską objętością dystrybucji i wykazującymi prostą zależność między stężeniem we krwi a efektem toksycznym. W przypadkach zatruc truciznami, o których wiadomo, że ich metabolity są bardziej toksyczne lub takimi, które wywołują z opóźnieniem toksyczne skutki należy podjąć leczenie eliminacyjne natychmiast. Ponadto, w zatruciach związkami, których toksykokinetyka nie jest znana, a stan pacjenta zatrutego jest poważny, ta forma leczenia powinna być wdrożona niejako empirycznie i wykonana wg określonego planu, tak aby można było poznać zachowanie się trucizny w ustroju przed, w czasie i po wykonanym leczeniu eliminacyjnym (8, 13, 69).

1.3 CHARAKTERYSTYKA METOD POZAUSTROJOWEJ ELIMINACJI TRUCIZN

Aktualnie do metod pozaustrojowej eliminacji trucizn endo- i egzogennych zalicza się dializę otrzewnową, hemodializę, hemofiltrację, plazmaferezę i hemoperfuzję.

1.3.1 Dializa otrzewnowa

W czasie dializy otrzewnowej następuje dyfuzja substancji toksycznych z kapilarów trzewnych przez otrzewną do płynu dializacyjnego znajdującego się w jamie otrzewnowej. Przechodzenie substancji z krwi do jamy otrzewnej wzbudziło zainteresowanie badaczy w początkach lat dwudziestych naszego wieku. W roku 1922 Putnam określił otrzewną jako błonę dializacyjną, a w 1946 roku Frank wykonał pierwszą skuteczną dializę otrzewnową u pacjenta z ostrą niewydolnością nerek. Dializa otrzewnowa ma szereg ograniczeń, z których istotnym jest brak możliwości regulowania szybkości przepływu krwi w kapilarach trzewnych. Dlatego wartości klirensów osiągane w czasie dializy otrzewnowej są niskie (8, 22, 120, 156).

Zastosowanie dializy otrzewnowej w toksykologii jest ograniczone do tych przypadków, w których istnieją wskazania do pozaustrojowej eliminacji metodą dializy, a wykonanie hemodializy jest niemożliwe lub przeciwwskazane (8, 39, 120).

1.3.2 Hemodializa

Stosowanie hemodializy datuje się od początków tego wieku, kiedy to Abel, Rowntree i Turner zastosowali hemodializę u psa z mocznicą. W hemodializie krew jest oczyszczana z substancji toksycznych na drodze dyfuzji, która zachodzi przez błonę dializacyjną ze środowiska o wysokim stę-

żeniu do środowiska o mniejszym stężeniu substancji toksycznej, w tym przypadku dializatu. Nadmiar płynu jest usuwany drogą ultrafiltracji (8, 39).

Rozwój wydajnej aparatury i bezpiecznej antykoagulacji stworzyły warunki do stosowania hemodializy u pacjentów z mocznicą. Dokonał tego w 1943 roku William Kolff. Po raz pierwszy hemodializę u pacjenta zatrutego salicylanami wykonał Doolan w 1950 roku. W następnych latach szeroko stosowano hemodializę w leczeniu zatruc lekami, szczególnie barbituranami. Po pewnym okresie stosowania tej metody okazało się, że ograniczenia hemodializy w usuwaniu trucizn endogennych dotyczą także trucizn egzogennych oraz, że niewiele jest trucizn, których eliminacja jest przyspieszona w istotny sposób (8, 26, 39, 120, 156).

Trucizny efektywnie dializowane charakteryzują się małą objętością dystrybucji, nie wiążą się w znacznym stopniu z białkami, szybko osiągają równowagę pomiędzy krwią a płynem pozanaczyniowym, a ich masa cząsteczkowa nie przekracza 500 daltonów, czyli łatwo dyfundują przez błonę dializacyjną. Warunki te spełniają takie trucizny jak etanol, metanol, glikol etylenowy, lit, bromki; dla tych substancji hemodializa jest efektywną metodą eliminacji (8, 26, 38, 39, 67, 120, 151, 156). Ponadto, hemodializa w przypadkach zatruc metanolem i glikolem etylenowym umożliwia wyrównanie zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej oraz wodno-elektrolitowej, które towarzyszą zatruciom tymi związkami. Toksyczne metabolity tych związków, które są odpowiedzialne za obraz zatrucia, są również skutecznie eliminowane tą drogą (8, 38, 67).

1.3.3 Hemofiltracja

Hemofiltracja jest to metoda pozaustrojowej eliminacji, polegająca na oddzieleniu frakcji wodnej wraz z rozpuszczonymi w niej substancjami od elementów morfotycznych krwi oraz białek osocza przez zastosowanie filtrów kapilarnych. W czasie hemofiltracji zachodzą dwa zjawiska fizyczne: ultrafiltracja i konwekcja. Klirensy uzyskiwane w czasie hemofiltracji, w porównaniu z hemodializą, są niższe dla małych cząsteczek, istotnie wyższe zaś dla cząsteczek większych (powyżej 300 daltonów). W przeciwieństwie do konwencjonalnej dializy, w której oczyszczanie zachodzi na drodze dyfuzji, hemofiltracja jest podobna do naturalnej czynności kłębka nerkowego w tym, że oczyszczanie zachodzi na drodze filtracji przez błonę o dużej porowatości. Podobnie jak w nerce ludzkiej, właściwości błony w hemofiltrze pozwalają na przechodzenie substancji o ciężarze powyżej 5 000 daltonów (4, 21, 43, 80).

Są dwa sposoby wykonywania hemofiltracji. Pierwszy, to hemofiltracja wymuszona, mechaniczna. Zabieg jest wykonywany przy pomocy aparatu, w którym odpowiednie pompy wytwarzają potrzebną do ultrafiltracji różnicę ciśnień. Znajduje ona głównie zastosowanie w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek u pacjentów w starszym wieku. Może także być zastosowana w zatruciach substancjami rozpuszczalnymi w wodzie (np. glikol etylenowy) celem ich eliminacji. W czasie zabiegu konieczne jest podawanie płynów substytucyjnych (4, 5, 21, 125, 133).

Drugi sposób, to ciągła tętniczo-żylna hemofiltracja (CAVH), zwana też spontaniczną. W metodzie tej systemowe

ciśnienie krwi jest siłą napędową dającą wystarczający przepływ krwi przez hemofiltr aby zachodziła ultrafiltracja. Może być zastosowana w leczeniu ostrej niewydolności nerek wtedy, gdy istnieją ze względu na ciężki stan pacjenta przeciwwskazania do wykonania hemodializy, w leczeniu obrzęku płuc, stanów masywnego przedawkowania płynów, przy odżywianiu pozajelitowym celem usuwania nadmiaru płynów, jak również celem eliminacji leków rozpuszczalnych w wodzie w przypadkach zatruc czy przedawkowania tych leków (43, 44, 80, 82).

1.3.4 Plazmafereza

Istota plazmaferezy polega na usunięciu plazmy chorego za pomocą odpowiednich urządzeń, oddzielających ją od elementów morfotycznych krwi. Istnieją dwa sposoby wykonywania plazmaferezy. Pierwszy to metoda wirowania - krew pacjenta jest poddawana wirowaniu, które powoduje odseparowanie krwinek od osocza, pozwala także uzyskać frakcję leukocytarną lub płytki krwi. Ta metoda jest stosowana w transfuzjologii, nosi nazwę plazmaferezy preparatywnej (143).

Drugim sposobem wykonywania plazmaferezy jest stosowanie do rozdzielania krwi filtrów membranowych lub kapilarnych. Jeśli plazmafereza jest wykonywana w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego, to mówimy o plazmaferezie leczniczej. Usunięte osocze musi być zastąpione; najczęściej przetacza się wówczas chorem roztwory albumin, osocze świeże lub mrożone. Wiąże się to z ryzykiem przeniesienia niektórych chorób (143).

Plazmafereza znajduje zastosowanie w leczeniu szeregu schorzeń, gdzie istotę choroby stanowi obecność w osoczu określonych nieprawidłowości - autooprzeciwciał, allooprzeciw-

ciał, krążących kompleksów immunologicznych, mediatorów procesów zapalnych, patologicznych białek lub, co stanowi przedmiot zainteresowania toksykologii, obecność trucizn silnie związanych z białkami (53, 55, 143).

W toksykologii, jak wspomniano, plazmaferezę można stosować w zatruciach lekami i substancjami toksycznymi silnie wiążącymi się z białkami, np. glikozydami naparstnicy, fenytoiną, pochodnymi benzodiazepin, amanitynami, paraquatem. Jest to metoda eliminacji tych trucizn (11, 55, 74, 84, 143). Plazmafereza jest także przydatną metodą w leczeniu powikłań ostrych zatruc, głównie śpiączki wątrobowej w przebiegu zatruc substancjami hepatotoksycznymi (11, 84, 87, 143). Trudności zapewnienia dostatecznej ilości albumin jako substytutu oraz niebezpieczeństwa podawania osocza od dawców ograniczają w pewnym stopniu przydatność tej metody.

Modyfikacją plazmaferezy jest plazmaperfuzja. Polega ona na tym, że odseparowane przez plazmafiltr osocze nie jest usuwane jak w klasycznej plazmaferezie, tylko przepływa przez kolumnę zawierającą adsorbent (może nim być węgiel aktywowany, żywice niejonowe lub inne), a następnie łączy się z odseparowanymi krwinkami i powraca do pacjenta (137).

Plazmafereza i plazmaperfuzja są stosowane w toksykologii dopiero od kilku lat i trudno jest obecnie jednoznacznie ocenić ich przydatność.

1.3.5 Hemoperfuzja

Pomysł zastosowania sorbentów do usuwania trucizn wprost ze strumienia krwi zrealizowali po raz pierwszy w 1948 roku Muirhead i Reid. Zastosowali oni u zwierząt z mocznicą

sorbent zawierający żywice jonowymienne (anionowo-kationowe), uzyskując skuteczne obniżenie poziomu mocznika. Ten sposób leczenia zdawał się rozwiązywać wiele problemów występujących w czasie leczenia hemodializami i wydawało się, że zrewolucjonizuje leczenie mocznicy poprzez stworzenie możliwości usuwania trucizn wprost z krążenia. Te pierwsze doświadczenia były związane z ciężkimi powikłaniami i nie kontynuowano ich. W 1958 roku Schreiner zastosował kolumnę żywicą anionową u pacjenta zatrutego pentobarbitaliem, jednak i te badania były powikłane reakcjami pirogennymi, zaburzeniami elektroli towymi i hemolizą (8, 54, 166, 167).

Równocześnie zainteresowano się węglem drzewnym, stosowanym już od dawna doustnie w leczeniu zatruc, ze względu na jego właściwości adsorpcyjne. Specjalnie preparowany węgiel drzewny, tak aby maksymalnie zwiększyć jego powierzchnię adsorpcyjną i usunąć zanieczyszczenia, nazywa się węglem aktywowanym (8, 20, 134, 166).

Era hemoperfuzji rozpoczęła się w 1964 roku, kiedy to w czasie Kongresu EDTA w Amsterdamie Yatzidis ogłosił swą często cytowaną pracę: "A convenient hemoperfusion microapparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxications. Its use as an effective artificial kidney". Wykonał on hemoperfuzję u pacjentów z mocznicą, a także u zatrutych barbituranami, używając jako sorbentu węgla aktywowanego. Jednak dalsze stosowanie hemoperfuzji zostało przerwane z powodu skutków ubocznych. Obserwowano destrukcję elementów morfotycznych, szczególnie płytek krwi i powstawanie mikrozatorów węglowych w narządach wewnętrznych (8, 16, 54, 134, 166; 167).

Minimalizację oddziaływania węgla oraz zapobieganie zatorom osiągnięto przez powlekanie węgla substancjami błonotwórczymi. Po raz pierwszy, w 1966 roku, Chang zaproponował mikrokapsułkowanie węgla, stosując jako substancję błonotwórczą nitrocelulozę. Badano także inne materiały błonotwórcze. Hill i jego współpracownicy zastosowali system "fixed-bed", w którym granulki niepowlekanego węgla są osadzone na zwoju przyklepnej taśmy. Celem dalszych poszukiwań było znalezienie takiego materiału powlekającego, który maksymalnie oszczędzałby krew, nie zmniejszając przy tym siły adsorpcyjnej węgla. Badano również przydatność innych sorbentów. Rosenbaum zastosował jako sorbenty żywice niejonowe. Są to polimery syntetyczne, kopolimery styrenu i diwinylobenzenu, które przez stopienie tworzą konglomeraty krzyżujących się nitek (2, 20, 127, 128, 134, 166).

W czasie hemoperfuzji krew pacjenta przepływa przez system krążenia pozaustrojowego, w którym umieszczona jest kolumna zawierająca materiał adsorbujący. Na rynkach światowych dostępnych jest kilka rodzajów kolumn, z różnymi sorbentami. Najczęściej stosowanym sorbentem jest węgiel aktywowany, mikrokapsułkowany przez powlekanie różnymi błonami. Drugi rodzaj sorbentów, to żywice niejonowe, obojętne, otrzymywane z różnych polimerów (20, 134, 166).

Scharakteryzuję bliżej dwa typy kolumn, które są używane w naszej Klinice. Z kolumn węglowych stosowane są kolumny "Adsorba 300 C" firmy Gambro, zawierają one 300 g węgla aktywowanego, otrzymywanego z torfu, powlekanego błoną z celulozy, której grubość wynosi od 3 - 5 μm , a całkowita powierzchnia adsorpcyjna - 300 000 m^2 . Drugi typ, to kolumny

"Hemoresin" firmy Braun, zawierające 355 g żywicy Amberlit XAD-4, niepowlekaniej, o powierzchni adsorpcyjnej wynoszącej $750 \text{ m}^2/\text{g}$ (20, 46, 134, 166).

Eliminowanie trucizn z krwi w czasie hemoperfuzji odbywa się przez adsorbowanie ich na węglu lub żywicy. Błony pokrywające węgiel są bardzo cienkie, ich grubość waha się od $0.02 - 5 \mu\text{m}$ i nie przedstawiają one istotnej bariery dla przechodzenia substancji, co oznacza, że ani masa cząsteczkowa, ani rozpuszczalność w wodzie nie determinują możliwości oczyszczania krwi z substancji toksycznych, jak to ma miejsce w hemodializie, dializie otrzewnowej czy hemofiltracji. Silne powinowactwo węgla i żywic do wielu substancji pokonuje ich wiązania z białkami tak, iż to co jest ograniczeniem w hemodializie nie stanowi ograniczenia w hemoperfuzji (8, 46, 127, 134, 166).

1.3.6 Podsumowanie

W większości przypadków, gdy istnieją wskazania do pozaustrojowej eliminacji trucizn egzogennych, wybór pada na hemoperfuzję. Hemodializa, hemofiltracja czy dializa otrzewnowa mają udokumentowaną przydatność w eliminacji substancji, których dystrybucja jest ograniczona do płynu pozakomórkowego i które nie wiążą się z białkami (alkohole, lit) oraz w tych zatruciach, gdzie istnieje konieczność wyrównania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej (salicylany). Plazmafereza stwarza nowe możliwości eliminacji, jednak konieczność substytucji ogranicza jej stosowanie.

1.4 ZASTOSOWANIE HEMOPERFUZJI W OSTRYCH ZATRUCIACH

Od czasu, gdy stały się dostępne oszczędzające krew systemy hemoperfuzyjne, czyli w drugiej połowie lat siedemdziesiątych, metoda ta jest stosowana w leczeniu zatruc różnymi lekami i truciznami. Pierwsze prace na ten temat publikował Winchester i jego współpracownicy. Znaczne skrócenie czasu śpiączki, jak również obniżenie śmiertelności i zachowalności u pacjentów leczonych hemoperfuzją w porównaniu z chorymi leczonymi tylko zachowawczo stwierdzono w wielu badaniach. Ponadto, dramatyczna poprawa kliniczna w ciężkich zatruciach po zastosowaniu hemoperfuzyji prezentowana była przez szereg autorów (41, 49, 57, 58, 59, 128, 148).

Te pozytywne wyniki stymulowały do stosowania hemoperfuzyji w zatruciach truciznami nie spełniającymi w pełni kryteriów wynikających z dystrybucji i kinetyki trucizn. Następstwem tego było szereg negatywnych sądów o hemoperfuzyji, dotyczących głównie zatruc lekami o znacznej objętości dystrybucji, takich jak tricykliczne antydepresanty i glikozydy naparstnicy. Rzuciło to negatywne światło na stosowanie hemoperfuzyji, a niektórych badaczy skłoniło do twierdzenia, że stosowanie hemoperfuzyji nawet w najcięższych zatruciach jest nieuzasadnione (7, 38, 83, 147).

1.4.1 Wskazania do hemoperfuzyji w ostrych zatruciach

Niestety, nie jest możliwe przewidywanie, którego z najciężej zatrutych pacjentów nie uda się wyleczyć stosując tylko leczenie wg zasad intensywnej terapii, dlatego wskazania do stosowania hemoperfuzyji muszą przede wszystkim opierać się na obserwacji klinicznej i stan kliniczny pacjentów bę-

dzie determinował podjęcie decyzji.

Najszerze wskazania kliniczne do stosowania hemoperfuzji w ostrych zatruciach podał Winchester (166).

Pacjent powinien być poddany hemoperfuzji, jeśli spełnia następujące kryteria:

1. Ciężki stan kliniczny pacjenta, pogarszający się mimo intensywnego leczenia zachowawczego.
2. Ciężkie zatrucie z upośledzeniem funkcji ośrodka oddechowego, krążeniowego prowadzące do hipowentylacji, hipotonii i hipotermii.
3. Rozwój powikłań śpiączki, takich jak zapalenie płuc lub posocznica, albo istnienie schorzeń usposabiających do takich powikłań.
4. Upośledzenie normalnych dróg eliminacji z powodu niewydolności krążenia, wątroby czy nerek.

Ponadto, hemoperfuzja powinna być brana pod uwagę u pacjentów, u których stwierdzono następujące stężenia leków czy trucizn we krwi:

- | | |
|--|--------------------|
| - fenobarbital | powyżej 100 mg/l |
| - barbiturany średnio-
długo działające | powyżej 50 mg/l |
| - meprobamat | powyżej 100 mg/l |
| - paraquat | powyżej 0.1 µg/ml. |

A jeśli u zatrutego pacjenta stwierdzono obecność dwóch lub więcej leków, powinno się rozważyć zastosowanie hemoperfuzji przy stwierdzeniu niższych stężeń poszczególnych leków (166).

Uwzględniając jeszcze kryteria farmako- i toksykokinetyczne można podsumować, że wykonanie hemoperfuzji jest

wskazane u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym, u których brak jest poprawy mimo stosowania przez 24 - 48 godzin intensywnej terapii, którzy cierpią na schorzenia nerek lub wątroby, albo u których są zaburzone funkcje ważnych dla życia układów. W przypadkach zatruc trucziznami, które z opóźnieniem wywołują toksyczne skutki, leczenie hemoperfuzją powinno być wdrożone natychmiast (13, 69, 166).

1.4.2 Ilościowa ocena hemoperfuzji

Kolumna hemoperfuzyjna jako pozaustrojowy "narząd" eliminacyjny może być scharakteryzowana przez klirens hemoperfuzji (Cl_h):

$$Cl_h = \frac{C_A - C_V}{C_A} \times Q \quad (1)$$

gdzie C_A - stężenie substancji we krwi przed kolumną,

C_V - stężenie substancji we krwi za kolumną,

Q - szybkość przepływu krwi przez kolumnę.

Wydolność adsorpcyjna kolumny jest określana przez współczynnik ekstrakcji (R):

$$R = \frac{C_A - C_V}{C_A} = \frac{\delta C_n}{C_n} \quad (2)$$

Parametrem ilościowym używanym do oceny hemoperfuzji jest ilość usuniętego leku (A), którą wyliczamy z szybkości przepływu krwi przez kolumnę i różnicy stężeń substancji pomiędzy wejściem i wyjściem z kolumny, korzystając z metody trapezów, wg równania:

$$A = \frac{1}{2} Q \sum_{t_n=0}^{t_n=T} (\delta C_n + \delta C_{n+1}) (t_{n+1} - t_n) \quad (3)$$

w którym Q - szybkość przepływu krwi, δC_n - różnica stężeń pomiędzy wejściem i wyjściem z kolumny w czasie t_n , t_n i t_{n+1} - czas pobierania próby krwi i odpowiednio czas pobrania następnej próby, T - czas trwania hemoperfuzji (26, 46, 86, 134, 158, 159).

Parametr A może być opisany terminem oceniającym efektywność kolumny i stężenie substancji we krwi, poprzez wprowadzenie do równania (3) współczynnika ekstrakcji w czasie t_n (R_n):

$$R_n = \frac{\delta C_n}{C_n} \quad (4)$$

gdzie C_n to stężenie substancji przed kolumną w czasie t_n . Wprowadzając powyższy wzór do równania (3) otrzymamy:

$$A = \frac{1}{2} Q \sum_{t_n=0}^{t_n=T} (R_n \times C_n + R_{n+1} \times C_{n+1}) (t_{n+1} - t_n) \quad (5)$$

Wartość wyliczonej ilości trucizny (A) usuniętej podczas zabiegu hemoperfuzji jest ograniczona. Powinna ona być porównana do całkowitej ilości substancji trującej obecnej w ustroju w momencie rozpoczęcia zabiegu. Ścisłe określenie dawki przyjętej trucizny i w następstwie tego ilości, która została zaabsorbowana jest niemożliwe, ponadto w momencie rozpoczęcia zabiegu część trucizny uległa już eliminacji. Przez przystosowanie dwukompartментowego otwartego modelu ki-

netycznego, w którym eliminacja odbywa się tylko z kompartmentu centralnego, można zademonstrować wpływ hemoperfuzji na całkowitą eliminację trucizny (8, 26, 46, 69, 134, 152).

W przypadku zatrucia mamy zazwyczaj do czynienia z dostępnym przyjęciem trucizny. Dlatego równanie opisujące stężenie trucizny w osoczu lub tkankach względem czasu powinno określać także fazę absorpcji. Jednakże, stosowanie płukania żołądka, środków adsorbujących i przeczyszczających zapobiega dalszej absorpcji. Ponadto zazwyczaj mija już kilka godzin między zażyciem trucizny a rozpoczęciem hemoperfuzji. W konsekwencji, absorpcja i dystrybucja są już zakończone i rozpoczyna się prosty odcinek krzywej eliminacji - β . Stała eliminacji β określa szybkość z jaką eliminowana jest trucizna z ustroju, stąd:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{\beta} \quad (6)$$

W analizowanym modelu eliminacja odbywa się wyłącznie z kompartmentu centralnego. Klirens osoczowy (Cl_T) jest sumą wszystkich procesów oczyszczania. Ogólnie, Cl_T może być opisany przez równanie:

$$Cl_T = Cl_r + Cl_m + Cl_e \quad (7)$$

w którym Cl_r , Cl_m i Cl_e jest odpowiednio nerkowym, metabolicznym i pozaustrojowym (np. hemoperfuzji) klirensem, a jak wspomniano w jednym z poprzednich rozdziałów (1.2.3) stała szybkości eliminacji jest zależna od klirensu ustrojowego (26, 46, 134).

Podsumowując należy stwierdzić, że hemoperfuzja będzie powodować wzrost wartości klirensu osocznego (całkowitego), dając w konsekwencji skrócenie $t_{1/2}$. Po zakończeniu zabiegu może wystąpić redystrybucja trucizny (tzw. zjawisko "rebound"), zależna od stałej szybkości międzykompartmencyjnej, objętości dystrybucji danej substancji i współczynnika przyspieszenia eliminacji w czasie hemoperfuzji.

1.4.3 Powikłania hemoperfuzji

Objawy uboczne opisywane w początkach rozwoju tej metody, takie jak mikrozatory cząsteczkami węgla czy znaczne obniżenie liczby płytek, przy stosowaniu obecnie produkowanych kolumn nie zdarzają się (46). Niemniej i obecnie obserwuje się powikłania. Należą do nich krwawienia, zakażenia, czasami hemoliza (7, 36, 104), a także nieznaczne obniżenie liczby płytek krwi, szczególnie przy stosowaniu kolumn żywiczych (132). W czasie hemoperfuzji dochodzi także do obniżenia poziomu immunoglobulin, fibrynogenu, składników dopełniacza, jednak zmiany te nie mają istotnego znaczenia klinicznego przy jednorazowym wykonaniu zabiegu hemoperfuzji (126, 132).

Poza toksynami endo- i egzogennymi w czasie hemoperfuzji adsorbowane są także ważne biologicznie związki, takie jak glukoza, wapń, hormony (77, 149, 166). Obniżeniu poziomu glukozy zapobiega się przez wysycenie kolumny roztworem tego związku. Adsorbowanie hormonów na kolumnach może prowadzić do stanów niedoboru, wtedy gdy hemoperfuzja jest wykonywana wielokrotnie u tego samego pacjenta. Poziom wapnia należy kontrolować w czasie zabiegu, jeśli ulegnie obniżeniu, to

konieczne jest uzupełnienie jego niedoboru (166).

Zaburzenia hemostazy, pogłębiane przez stosowanie heparyny jako antykoagulanta, mogą być poważne, szczególnie u chorych z niewydolnością wątroby (166). Dlatego podejmuje się próby stosowania prostacykliny zamiast heparyny, u chorych poddawanych zabiegom w krążeniu pozaustrojowym, która dodatkowo ma działanie ochraniające płytki krwi (93, 166).

1.4.4 Inne zastosowania hemoperfuzji

Kolumny hemoperfuzyjne mają zdolność adsorpcji cząsteczek o ciężarze od 60 - 21 500 daltonów. Ponieważ w tym przedziale mieszczą się cząsteczki średniej wielkości ("middle molecules") o ciężarze 300 - 1 500 daltonów, to hemoperfuzja stała się przedmiotem zainteresowania nefrologów jako metoda wspomagająca przewlekłą dializoterapię w leczeniu niewydolności nerek. Należy podkreślić, że to właśnie mocznica zainspirowała badaczy do zastosowania sorbentów celem usuwania toksyn endogennych wprost z krwi (16, 17, 167).

Stosowanie hemoperfuzji jest także uzasadnione w leczeniu encefalopatii wątrobowej, ale jak wykazały badania, rozpoczęcie leczenia tylko we wczesnym okresie, zanim wystąpią nieodwracalne zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, daje szansę wyleczenia pacjenta (17, 166).

Badano także wpływ hemoperfuzji na przebieg takich schorzeń jak schizofrenia, łuszczyca, toczeń trzewny. Podejmuje się próby stosowania hemoperfuzji celem przyspieszenia eliminacji chemioterapeutyków w czasie leczenia chorób nowotworowych, szczególnie gdy towarzyszy tym schorzeniom niewy-

dolność nerek. Opisywano korzystny wpływ hemoperfuzji na przebieg przełomu tarczycowego (17, 20, 90, 127, 166).

Jedną z najbardziej ekscytujących możliwości jest zastosowanie hemoperfuzji do specyficznego adsorpcji immunoprotein na cząsteczkach pokrytych antygenem lub specyficznymi przeciwciałami (17, 20).

ROZDZIAŁ 2.

CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

Problemy dotyczące metod leczniczych stosowanych w ostrych zatruciach substancjami chemicznymi od lat pozostawały w kręgu zainteresowania Kliniki Toksykologii Akademii Medycznej w Krakowie i moim własnym.

W pierwszym okresie obejmowały one głównie stosowanie metod intensywnej terapii toksykologicznej w zatruciach gazami duszącymi chemicznie, rozpuszczalnikami organicznymi i innymi wybranymi substancjami chemicznymi (105, 106, 108, 110, 115).

Od początku lat osiemdziesiątych skoncentrowałam swoją uwagę głównie na rozszerzeniu intensywnej terapii toksykologicznej o metody pozaustrojowej eliminacji trucizn. Kontynuując badania oceniające kompleksowo metody postępowania leczniczego w ostrych zatruciach podjęłam próbę określenia przydatności hemoperfuzji w leczeniu zatruc wybranymi substancjami chemicznymi (50, 51, 52, 107, 109).

Własne wieloletnie obserwacje kliniczne pozwalają mi na sformułowanie wniosku, iż wśród chorych leczonych w Klinice Toksykologii AM w Krakowie do najcięższych ostrych zatruc, obarczonych wysokim wskaźnikiem śmiertelności i dużą liczbą występujących powikłań wczesnych i odległych należą

zatrucia lekami mieszanymi (nasenno-uspokajającymi, tricyklicznymi antydepresantami), zatrucia pestycydami (inhibitorami cholinesteraz) oraz zatrucia muchomorem sromotnikowym. W postępowaniu leczniczym w wymienionych grupach zatruc stosowano w pierwszym rzędzie metody intensywnej terapii toksykologicznej i w zależności od wskazań odtrutki specyficzne.

Z uwagi na niezadowalające wyniki lecznicze podjęto także leczenie przy pomocy hemoperfuzji, metody która jest stosowana w zachodnich ośrodkach klinicznych głównie w leczeniu ostrych zatruc lekami. Polskie doświadczenia w zakresie pozaustrojowej eliminacji tą metodą są stosunkowo niewielkie (2, 3, 20).

Dlatego też podjęto próbę oceny przydatności hemoperfuzji w leczeniu ciężkich doustnych ostrych zatruc u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Toksykologii AM w Krakowie.

Celem pracy jest odpowiedź na następujące pytania :

1. Czy zastosowanie hemoperfuzji obniży zachorowalność i/lub śmiertelność w zatruciach
 - lekami mieszanymi
 - inhibitorami cholinesteraz
 - muchomorem sromotnikowym ?
2. Czy hemoperfuzja skutecznie usuwa-konkretną truciznę z ustroju ?

ROZDZIAŁ 3.

MATERIAŁ I METODYKA

3.1 MATERIAŁ

Przedmiotem opracowania jest analiza przebiegu ostrych zatruc u 114 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Toksykologii AM w Krakowie w latach 1980 - 1988.

U 63 pacjentów leczonych w latach 1984 - 1988 wykonano 69 zabiegów hemoperfuzji. W badanej grupie było 16 pacjentów zatrutych lekami, w tym 13 dwoma różnymi lekami równocześnie. Wykonano u nich 21 hemoperfuzji. Spośród 18 pacjentów zatrutych inhibitorami cholinesteraz, 13 było zatrutych różnymi związkami fosforoorganicznymi, a 5 karbaminianami, wykonano w tej grupie 19 zabiegów. Pozostali pacjenci - 29 chorych - byli zatruci muchomorem sromotnikowym, wykonano u nich 29 hemoperfuzji.

Pacjenci leczeni w Klinice w latach 1980 - 1983 stanowili grupy porównawcze (13 było zatrutych związkami fosforoorganicznymi, a 38 - muchomorem sromotnikowym).

Decyzje o wykonaniu zabiegów hemoperfuzji były podejmowane w oparciu o różne kryteria, zależnie od rodzaju zatrucia. W zatruciach lekami były to klasyczne wskazania podane przez Winchestera (166). W zatruciach inhibitorami cholinesteraz oraz w zatruciach muchomorem sromotnikowym opracowano własne wskazania.

3.2 METODYKA

Zabiegi hemoperfuzji wykonywano przy użyciu kolumn węglowych "Adsorba 300 C" firmy Gambro (w 67 przypadkach) i kolumn żywicznych "Hemoresin" firmy Braun (w 2 przypadkach) oraz aparatury monitorującej firmy Gambro (monitor AK-10).

Naczynia udowe (dwie żyły lub tętnicę i żyłę udową) cewnikowano techniką Seldingera. Przepływ krwi przez kolumnę w czasie zabiegów wynosił ok. 250 ml/min. Przed rozpoczęciem hemoperfuzji i w czasie jej trwania podawano pacjentom heparynę w dawce zależnej od czasu krzepnięcia, łącznie od 100 do 150 mg. Zabiegi trwały 4 godziny.

Skuteczność zabiegów hemoperfuzji oceniano głównie w oparciu o przebieg kliniczny zatruc, występowanie powikłań i śmiertelność, analizując odpowiednie dane kliniczne i biochemiczne.

W większości przypadków zatruc lekami i inhibitorami cholinesteraz pobierano próby krwi do badań w chwili przyjęcia pacjenta do Kliniki i przed rozpoczęciem zabiegu hemoperfuzji. W czasie trwania zabiegu pobierano krew w odstępach jednogodzinnych przed i za kolumną hemoperfuzyjną. W niektórych przypadkach pobierano próby także po zabiegu. Uzyskane wyniki, po uwzględnieniu charakterystyki poszczególnych zabiegów, posłużyły do wyliczenia parametrów eliminacji oraz okresów półtrwania wg wzorów podanych w rozdziale 1.4.2.

Ponieważ wartości klirensu hemoperfuzji i współczynnika ekstrakcji ulegają zmianie w czasie trwania zabiegu, dlatego jako parametrami charakteryzującymi skuteczność oczyszczania w czasie trwania całego zabiegu (4 godziny) posłużono się średnim klirensem hemoperfuzji $(Cl_h)_{sr}$ oraz średnim

współczynnikiem ekstrakcji R_{sr} , wyliczając je wg podanych niżej wzorów (46):

$$(Cl_h)_{sr} = \frac{1}{2T} \sum_{t_n=0}^{t_n=T} [(Cl_h)_n + (Cl_h)_{n+1}] (t_{n+1} - t_n) \quad (8)$$

oraz

$$R_{sr} = \frac{1}{2T} \sum_{t_n=0}^{t_n=T} (R_n + R_{n+1}) (t_{n+1} - t_n) \quad (9)$$

w których: $(Cl_h)_n$ i $(Cl_h)_{n+1}$ - klirens hemoperfuzji w czasie t_n i t_{n+1} , R_n i R_{n+1} - współczynnik ekstrakcji w czasie t_n i t_{n+1} , t_n i t_{n+1} - czas pobierania próby krwi i odpowiednio czas pobrania następnej próby, T - czas trwania hemoperfuzji. Dla wyliczenia wartości klirensu i współczynnika ekstrakcji w czasie t_0 zastosowano metodę najmniejszych kwadratów (1, 46, 86).

Stężenia leków we krwi były badane metodą chromatografii gazowej i metodą fluorescencyjno-polaryzacyjno-immunologiczną na aparacie TDX. Związki fosforoorganiczne i karbaminiany oznaczano metodą chromatografii gazowej. Chromatografia cienkowarstwowa służyła do badań jakościowych leków w moczu.

Badania wykonywano w Laboratorium Analiz Chemiczno-Toksykologicznych Kliniki Toksykologii, w Instytucie Ekspertyz Sądowych w Krakowie (kierownik: Prof. dr Jan Markiewicz) oraz w Katedrze i Zakładzie Medycyny Sądowej AM w Krakowie (kierownik: Prof. dr Zdzisław Marek).

Wyniki przeprowadzonych badań, ze względu na różne właściwości farmako- i toksykokinetyczne trucizn oraz różny obraz kliniczny i przebieg ostrych zatruc badanymi substancjami, przedstawiono w trzech kolejnych rozdziałach.

C Z E Ś Ć S Z C Z E G Ó Ł O W A

ROZDZIAŁ 4.

HEMOPERFUZJA W ZATRUCIACH LEKAMI

4.1 WSTĘP

W rozdziale tym omówiono zastosowanie hemoperfuzji w leczeniu pacjentów zatrutych lekami. U większości pacjentów były to zatrucia dwoma lekami o różnym działaniu farmakologicznym. Dlatego przedstawiam charakterystykę poszczególnych grup leków, ich farmakokinetykę, objawy zatrucia i postępowanie lecznicze w ostrych zatruciach tymi lekami, z uwzględnieniem metod pozaustrojowej eliminacji trucizn.

4.1.1 Charakterystyka wybranych grup leków

Przyczyną zatruc były następujące leki: barbiturany, meprobamat, benzodiazepiny, tricykliczne antydepresanty oraz glikozydy naparstnicy.

4.1.1.1 Barbiturany

Leki nasenne z grupy barbituranów wpływają hamująco przede wszystkim na struktury aktywujące tworu siatkowatego i korę mózgu. Z punktu widzenia neurofizjologicznego mogą one hamować uwalnianie neuroprzekaźników z neuronów, działanie to jest jednak różne w różnych grupach neuronów. Barbiturany hamują czynność ośrodka oddechowego, wpływają depresyjnie na układ krążenia. Czas trwania śpiączki w zatruciach barbituranami jest ściśle zależny od farmakokinetyki poszczególnych

leków z tej grupy. Głównym wyznacznikiem czasu trwania śpiączki jest okres półtrwania, którego wielkość jest zależna od klirensu osocznego leku oraz jego objętości dystrybucji. Kinetyka eliminacji jest różna dla barbituranów o długim czasie działania i średnim czasie działania (9, 12, 46).

W tabeli 4.1 przedstawiono niektóre parametry farmakokinetyczne omawianych leków.

Fenobarbital - barbituran o długim czasie działania jest wolno metabolizowany i w większości jako niezmieniony jest wydalany z moczem. Okres półtrwania tego leku jest bardzo długi i wynosi od 48 - 150 godzin, a więc charakterystyczna dla zatrucia tym lekiem będzie przedłużona śpiączka.

Cyklobarbital - barbituran o średnim czasie działania jest metabolizowany znacznie szybciej i intensywniej, czego wyrazem jest wyższy niż fenobarbitalu klirens osoczowy. Okres półtrwania jest też krótszy, można więc oczekiwać, że czas trwania śpiączki po zatruciu będzie krótszy.

Barbiturany należą do słabych kwasów. Uwzględniając fakt, że jedynie formy niezjonizowane mogą przechodzić przez barierę krew - mózg, ich siła działania ośrodkowego będzie zależała od aktualnego pH krwi. Drugim ważnym czynnikiem, od którego zależy zdolność przenikania do mózgu jest rozpuszczalność w tłuszczach. Większość barbituranów jest dobrze rozpuszczalna w tłuszczach, najlepiej rozpuszczalne są tio-pochodne kwasu barbiturowego (9, 12, 75).

Barbiturany wchłaniają się szybko i dobrze z przewodu pokarmowego, po wchłonięciu wiążą się w krwi z albuminami. Następnie ulegają dystrybucji do wszystkich narządów, gromadząc się w tkankach bogatych w lipidy, a szczególnie w tkance

nerwowej (9, 12).

Kliniczne objawy ostrego zatrucia barbituranami dotyczą szczególnie ośrodkowego układu nerwowego i układu krążenia. W ciężkim zatruciu pacjent jest głęboko nieprzytomny, szybko rozwija się niewydolność oddechowa. Depresja układu krążenia objawia się obniżeniem ciśnienia tętniczego. Przy dużej dawce zażytych barbituranów może rozwinąć się wstrząs zależny od bezpośredniego toksycznego działania barbituranów na małe naczynia. Śmierć w zatruciach barbituranami jest zazwyczaj następstwem powikłań ze strony układu oddechowego (12, 26, 46, 49, 57).

Leczenie stosowane w ostrych zatruciach barbituranami zmieniało się w ciągu ostatnich dziesiątków lat. Nowoczesna terapia zatruc barbituranami została zapoczątkowana przez rozwój intensywnej terapii zachowawczej, która w tych zatruciach polega głównie na właściwym leczeniu niewydolności oddechowej i krążeniowej. Oczywiście ważne jest usunięcie zażytych leków z przewodu pokarmowego, poprzez płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego oraz środków przeczyszczających (32, 42, 56, 81, 121, 135, 155, 160).

Forsowana diureza jest często zalecana w leczeniu zatruc pochodnymi kwasu barbiturowego. Zwiększa ona wydalanie moczu i powiększa tę ilość leku, która jest wydalana przez nerki. Równoczesna alkalizacja moczu zwiększa frakcję zdysocjowaną leku w płynie kanalikowym, zmniejszając kanalikową resorpcję i zwiększając wydalanie leku. Jednak większość barbituranów posiada wysoką wartość stałej dysocjacji i alkalizacja ma niewielkie znaczenie, gdyż aby osiągnąć wystarczającą zmianę pH moczu należałoby podać pacjentowi niebezpieczną

dla życia ilość dwuwęglanów. Tylko w zatruciach barbituranami o długim czasie działania (np. fenobarbitalem) forsowana diureza alkaliczna ma istotny wpływ na przyspieszenie ich eliminacji z ustroju (8, 38, 81).

Postępem w przyspieszeniu eliminacji barbituranów było wprowadzenie hemodializy. Klirensy uzyskiwane w hemodializie są odwrotnie proporcjonalne do stopnia wiązania się tych leków z białkami. Silnie wiążące się z białkami barbiturany o średnim czasie działania są eliminowane ze znacznie mniejszą szybkością niż barbiturany długodziałające, które wiążą się z białkami w niewielkim stopniu. Tak więc ta metoda eliminacji jest wskazana w zatruciach barbituranami o długim czasie działania (8, 26, 38, 46, 166).

Zastosowanie hemoperfuzji w zatruciach tymi lekami okazało się ważnym postępem w leczeniu eliminacyjnym. Wartości klirensów wahają się od 30 do 190 ml/min dla kolumn węglowych i od 132 do 300 ml/min dla kolumn żywicznych. Stopień wiązania z białkami nie ma tak istotnego znaczenia w usuwaniu leków drogą hemoperfuzji jak w przypadku hemodializy (8, 26, 46, 57, 166).

Wskazaniem do hemoperfuzji w ostrym zatruciu barbituranami są stężenia przekraczające 100 mg/l dla barbituranów długodziałających oraz powyżej 50 mg/l dla barbituranów o średnim czasie działania (46, 166).

4.1.1.2 Meprobamat

Lek ten działa stosunkowo silnie uspokajająco-nasennie, co wynika z jego tłumiącego wpływu na twór siatkowaty, ponadto zmniejsza napięcie mięśni szkieletowych w wyniku ha-

mowania polisynaptycznych odruchów rdzeniowych oraz działa przeciwdrgawkowo (9, 12).

Meprobamat dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, około 90% leku wydalana się w postaci metabolitów, a tylko 12% jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej (9, 12). Parametry farmakokinetyczne meprobamatu przedstawiono w tabeli 4.1.

W latach 1960 - 1970 meprobamat był często przyczyną ostrych zatruc. Obecnie zatrucia tym lekiem są rzadkie. Ostre zatrucia meprobamatem charakteryzują się głęboką śpiączką z zaburzeniami oddychania i znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi. Śmierć w tych zatruciach jest następstwem utrzymującej się śpiączki, wstrząsu, obrzęku płuc i powikłań zapalnych układu oddechowego (9, 46).

Zasady leczenia zatruc meprobamatem są takie same jak leczenie zatruc barbituranami. Forsowana diureza przyspiesza wydalanie meprobamatu przez nerki 3 do 4 razy, podobnie dializa otrzewnowa. Ponieważ stopień wiązania z białkami nie jest zbyt duży, meprobamat może być skutecznie eliminowany przy pomocy hemodializy. Przy stosowaniu hemoperfuzji, zarówno węglowej jak i żywicznej, również uzyskiwano wysokie klirensy. Stężenie meprobamatu we krwi przekraczające 100 mg/l jest wskazaniem do hemoperfuzji (26, 46, 68, 123, 166).

4.1.1.3 Benzodiazepiny

Podstawowy mechanizm działania pochodnych benzodiazepiny wiąże się z ich wpływem na receptorowe działanie kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Leki te mogą łączyć się ze swoistymi strukturami błonowymi neuronów, które nazwano "recepto-

rami benzodiazepinowymi". Związanie benzodiazepiny z receptorem powoduje nasilenie działania GABA (12, 124).

Szczególnie silny wpływ hamujący mają pochodne benzodiazepiny na struktury limbiczne mózgu (9, 12).

Większość benzodiazepin jest dobrze rozpuszczalna w tłuszczach, gromadzą się one w tkance tłuszczowej, skąd mogą być uwalniane z powrotem do krwi. We krwi wiążą się silnie z albuminami, w wątrobie ulegają przemianom do czynnych farmakologicznie metabolitów, które są wydalane z moczem (9, 12). Niektóre parametry farmakokinetyczne diazepam, przedstawiciela tej grupy leków, umieszczono w tabeli 4.1.

Ostre zatrucia benzodiazepinami są bardzo częste, ale rzadko powodują one wystąpienie ciężkich objawów klinicznych, nawet jeśli są przyjęte w dużej dawce. Zatrucia benzodiazepinami charakteryzują się niezbyt głęboką śpiączką z objawami cholinolitycznymi, zazwyczaj bez zaburzeń krążenia i oddychania. Wystąpienie głębokiej śpiączki i niewydolności krążeniowo-oddechowej może wskazywać, że przyczyną zatrucia są także inne leki lub etanol (9, 26, 124).

Postępowanie lecznicze w zatruciach - to leczenie wg zasad intensywnej terapii. Forsowana diureza ani hemodializa nie przyspieszają eliminacji tych leków. Hemoperfuzja w badaniach *in vitro* przyspiesza eliminację, dane kliniczne są rozbieżne. Pewne nadzieje wiąże się z plazmaferezą, gdyż leki te silnie wiążą się z białkami (26, 38).

W ostatnich latach stała się dostępna specyficzna odtrutka dla benzodiazepin. Jest nią flumazenil (Anexate) firmy Roche. Jest on antagonistą farmakologicznym tej grupy leków (124).

Stężenie toksyczne diazepamu we krwi waha się od 1.5 do 15 mg/l, a śmiertelne powyżej 5 mg/l (140).

4.1.1.4 Tricykliczne antydepresanty

Leki z grupy tricyklicznych antydepresantów hamują w różnym stopniu wchłanianie zwrotne neuroprzekaźników - noradrenaliny, 5-hydroksytryptaminy oraz dopaminy, blokują receptory cholinergiczne obwodowe i centralne, wpływają na potencjał czynnościowy komórek mięśnia sercowego i układu przewodzącego serca (25, 29, 118).

Są szybko absorbowane z przewodu pokarmowego, dobrze rozpuszczają się w tłuszczach, ulegają szybkiej dystrybucji do tkanek, we krwi pozostaje tylko niewielka ilość przyjętego leku. Z pozostałej we krwi ilości leku 85 - 95% wiąże się z białkami. Objętość dystrybucji jest bardzo duża. Eliminacja tricyklicznych antydepresantów odbywa się głównie na drodze metabolicznej w wątrobie, minimalna ilość jest wydalana z moczem (23, 25, 29 71, 118). Parametry farmakokinetyczne amitryptyliny i doksepiny przedstawiono w tabeli 4.1.

Od późnych lat pięćdziesiątych tricykliczne antydepresanty są coraz powszechniej stosowane w leczeniu depresji. Ich szerokie rozpowszechnienie wiąże się z narastaniem liczby samobójczych, często śmiertelnych zatruć. Stanowią one obecnie jedną z najczęstszych przyczyn ostrych zatruć lekami (25).

W obrazie klinicznym ostrego zatrucia tymi lekami dominują objawy cholinolityczne - tachykardia, poszerzenie źrenic, suchość błon śluzowych, pobudzenie psychoruchowe. Po przyjęciu dużej dawki leków występuje śpiączka, drgawki,

niewydolność oddechowa. Najgroźniejsze są jednak objawy ze strony układu krążenia, stanowiące zagrożenie życia zatrutego pacjenta, a są nimi zaburzenia rytmu i przewodnictwa w mięśniu sercowym oraz hipotonia (25, 29, 118).

W leczeniu zatruc tricyklicznymi antydepresantami obowiązują podobne zasady jak w leczeniu zatruc innymi lekami - postępowanie wg zasad intensywnej terapii.

Ze względu na wątrobowo-jelitowe krążenie aktywnych metabolitów wskazane jest podawanie węgla aktywowanego w dawkach frakcjonowanych. Celem zniesienia objawów cholinolitycznych stosuje się salicylan fizostygminy, należy jednak podawać ten lek z dużą ostrożnością, gdyż może on nasilić kardiotoksyczne działanie tych leków. Ostatnio podkreśla się rolę podawania dwuwęglanów, które poprzez alkalizację krwi i dostarczenie dodatkowej ilości jonów sodu osłabiają kardiotoksyczne działanie tych leków (25, 29, 118, 121).

Niestety nie istnieją jeszcze metody przyspieszające metabolizm tych leków. Wysoka wartość objętości dystrybucji i znaczne wiązanie z białkami uniemożliwiają przyspieszenie eliminacji drogą forsowanej diurezy, dializy otrzewnowej czy hemodializy. W czasie hemoperfuzji tylko niewielka część leku znajdującego się w ustroju może być usunięta (8, 25, 26, 29, 38, 71, 116, 118).

Stężenia toksyczne amitryptyliny we krwi wahają się od 0.168 do 0.427 mg/l, zejścia śmiertelne opisywano przy stężeniach od 0.55 do 3.3 mg/l. Dla doksepiny stężenie toksyczne wynosi 0.182 mg/l, a śmiertelne od 0.95 do 8.44 mg/l (140).

4.1.1.5 Glikozydy naparstnicy

Glikozydy naparstnicy działają głównie na mięsień sercowy. Działają one chronotropowo i dromotropowo ujemnie, a inotropowo i batmotropowo dodatnio. Działanie glikozydów naparstnicy nie zostało w pełni wyjaśnione. Przyjmuje się następujące mechanizmy działania: zmiana rozmieszczenia jonów sodowych i potasowych wskutek zmiany aktywności ATP-azy błonowej, wpływ na przepływ jonów sodowych i potasowych przez błonę komórkową, wpływ na przemieszczenie i kumulację jonów wapniowych w komórce, łączenie się glikozydów z aktynomiozyną mięśnia sercowego i zmiana jej stanu fizykochemicznego, zwiększenie wrażliwości mięśnia sercowego na neuroprzekaźniki układu autonomicznego (9, 12, 136).

Wchłaniania glikozydów z przewodu pokarmowego jest różna, digoksyna wchłania się w 70 - 80%, digitoksyna prawie w 100%. Po wchłonięciu wiążą się one w różnym stopniu z białkami krwi, wiążą się także z białkami wewnątrzkomórkowymi, przy czym największe powinowactwo wykazują do mięśnia sercowego, w którym stężenie digoksyny jest około 70 razy wyższe niż w surowicy. Mają wysoką wartość objętości dystrybucji, długi okres półtrwania. Metabolizm glikozydów jest zróżnicowany, zależny od budowy związku. W przypadku digoksyny 80% jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki (9, 12, 136). Niektóre parametry farmakokinetyczne digoksyny przedstawia tabela 4.1.

Glikozydy naparstnicy charakteryzują się szczególnie wąskim przedziałem między działaniem leczniczym a toksycznym, dlatego łatwo dochodzi do ich przedawkowania i wystąpienia objawów toksycznych. Zdarzają się też ostre zatrucia tymi

lekami osób, które nie zażywają ich w celach terapeutycznych, a przyjęły większą liczbę tabletek w celach samobójczych.

Objawy zatrucia dotyczą głównie układu krążenia. Występują różnego rodzaju zaburzenia rytmu i przewodnictwa, od bradykardii zatokowej, poprzez bloki przedsionkowo-komorowe różnych stopni, częstoskurcze nadkomorowe i komorowe, dodatkowe skurcze wieloogniskowe aż do migotania komór (136).

Leczenie ostrego zatrucia glikozydami nasercowymi polega na usunięciu trucizny z przewodu pokarmowego i postępowaniu wg zasad intensywnej terapii, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia zaburzeń rytmu, łącznie z czasową elektrostymulacją komór (136, 138).

Metody przyspieszające eliminację, takie jak forsowana diureza czy dializa są nieskuteczne. Przydatność hemoperfuzji, szczególnie z zastosowaniem kolumn żywicznych jest uznawana, pod warunkiem, że zabieg jest wykonany w krótkim czasie od zażycia leku, zanim osiągnie on narząd docelowy - mięsień sercowy (8, 40, 41, 102).

Leczeniem z wyboru jest stosowanie oczyszczonych fragmentów Fab swoistych przeciwciał przeciwdigoksynowych, otrzymywanych z surowicy immunizowanych zwierząt. Są także doniesienia o skuteczności wybiórczej hemoperfuzji z zastosowaniem swoistych przeciwciał (20, 138, 141, 142).

Stężenie toksyczne digoksyny w surowicy wynosi powyżej 2.8 ng/ml (140).

TABELA 4.1 PARAMETRY FARMAKOKINETYCZNE WYBRANYCH LEKÓW

Lek	Okres półtrwania (godz)	Objętość dystrybucji (l/kg)	Klirens osoczowy (ml/min)	Wiązanie z białkami (%)
fenobarbital	72 - 96 ¹⁾	0.5 - 0.6 ¹⁾	9 ²⁾	25 - 60 ²⁾
cyklobarbital	8 - 17 ²⁾	0.51 ²⁾	35 ²⁾	70 ²⁾
meprobamat	6 - 17 ²⁾	0.75 ²⁾	60 ²⁾	0 - 20 ²⁾
diazepam	24 - 72 ⁴⁾	1.1 ⁴⁾	35 ²⁾	98 ⁴⁾
amitryptylina	15 - 30 ⁴⁾	6 - 11 ⁴⁾	-	95 - 98 ⁴⁾
doksepina	8 - 24 ⁴⁾	9 - 33 ⁴⁾	-	-
digoksyna	33 - 51 ⁴⁾	2.5 - 11.5 ⁴⁾	160 ²⁾	25 ⁴⁾

Objasnienia:

- 1) - wg poz. piśm. 9
- 2) - wg poz. piśm. 26
- 3) - wg poz. piśm. 46
- 4) - wg poz. piśm. 29

4.2 CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

W dostępnych publikacjach oceniana jest najczęściej skuteczność hemoperfuzji w zatruciach pojedynczym lekiem (7, 47, 57, 58, 59, 68, 78, 102, 116, 127, 128, 148, 168), w niewielu badano wpływ tej metody na przyspieszenie eliminacji dwóch różnych leków (48, 49, 51, 109).

Celem pracy jest ocena przydatności hemoperfuzji w leczeniu ciężkich ostrych zatruc dwoma różnymi lekami równocześnie oraz ocena efektywności eliminacji poszczególnych leków.

4.3 MATERIAŁ I METODYKA

Poddano analizie przebieg zatruc lekami u 16 pacjentów. Wykonano u nich 21 zabiegów hemoperfuzji, w 19 przypadkach zastosowano kolumny węglowe "Adsorba 300 C" firmy Gambro, w 2 kolumny żywiczne "Hemoresin" firmy Braun.

U trzech pacjentów zatrutych fenobarbitalem i dodatkowo meprobamatem, nitrazepamem lub diazepamem wykonano 3 zabiegi.

U sześciu pacjentów zatrutych Reladormem - lekiem dwuskładnikowym, zawierającym cyklobarbitał i diazepam, wykonano 8 hemoperfuzji. W jednym przypadku zatrucia tylko cyklobarbitalem, który jest analizowany ze względu na wyjątkowo ciężki przebieg kliniczny, wykonano hemoperfuzję czterokrotnie.

Czterech pacjentów było zatrutych różnymi lekami antydepresyjnymi albo lekiem antydepresyjnym i diazepamem; wykonano u nich 4 zabiegi.

Dwukrotnie wykonano hemoperfuzję z zastosowaniem

kolumn żywicznych u dwóch chorych zatrutych digoksyną, z których jedna pacjentka dodatkowo zażyła diazepam.

U wszystkich pacjentów wykonano płukanie żołądka, podano węgiel aktywowany i środki przeczyszczające, dalsze leczenie prowadzono wg zasad intensywnej terapii. U wszystkich chorych zatrutych barbituranami oraz digoksyną zbadano stężenie leków we krwi w chwili przyjęcia do Kliniki, zażycie pozostałych leków potwierdzono metodami jakościowymi w moczu.

Decyzję o wykonaniu hemoperfuzji podejmowano kierując się stanem klinicznym zatrutych pacjentów wg klasycznych wskazań podanych przez Winchestera (166). Dodatkowym wskazaniem było wysokie stężenie leków we krwi.

W większości przypadków pobierano próby krwi do badań toksykologicznych przed i w czasie zabiegu hemoperfuzji (wg schematu podanego w rozdziale 3), w niektórych przypadkach także kilkakrotnie po zakończeniu zabiegu. W oparciu o uzyskane wyniki badań wyliczono parametry eliminacji [wg wzorów 1, 2, 5, 6, 8, 9 podanych w roz. 1.4.2 i 3.2].

Wyliczenie parametrów toksykokinetycznych nie było głównym celem tego opracowania, dlatego prezentuję i te przypadki zatruc, w których ze względu na obiektywne trudności laboratoryjne, zażycie leków potwierdzono tylko metodami jakościowymi.

Efekt leczniczy hemoperfuzji oceniano w oparciu o przebieg kliniczny zatruc, ze szczególnym uwzględnieniem czasu trwania śpiączki, intubacji i sztucznej wentylacji, występowanie powikłań i ostateczny wynik stosowanego leczenia.

4.4 WYNIKI

Pacjentów podzielono na cztery grupy, kierując się rodzajem zażytych leków.

4.4.1 Zatrucia fenobarbitalem i innymi lekami

W grupie tej były trzy pacjentki, ich charakterystykę przedstawia tabela 4.2.

Pacjentki w chwili przyjęcia do Kliniki (w 7 do 28 godzin od zażycia leków) były nieprzytomne, w IV⁰ śpiączki wg Matthew, niewydolne oddechowo (konieczna była intubacja i prowadzenie sztucznej wentylacji), u 2 stwierdzano obniżone ciśnienie tętnicze krwi. Wykonano u nich trzy zabiegi hemoperfuzji (HP) w czasie od 6 do 38 godzin od momentu przyjęcia. We wszystkich przypadkach zbadano stężenie fenobarbitalu we krwi, a zażycie pozostałych leków potwierdzono badaniem toksykologicznym moczu. Stężenia fenobarbitalu we krwi były wysokie, od 56 do 95 mg/l.

Przebieg kliniczny zatrucia przedstawia tabela 4.3. Stan kliniczny chorych uległ wyraźnej poprawie po wykonaniu hemoperfuzji. Śpiączka uległa spłyceniu, u dwóch do I⁰, u trzeciej do II⁰. Czas trwania śpiączki od chwili przyjęcia wynosił od 20 do 56 godzin, intubacji - od 17 do 82 godzin, a sztucznej wentylacji - od 14 do 56 godzin. U jednej chorej wystąpiło zapalenie płuc, objawy były stwierdzane już w chwili przyjęcia. Nie obserwowano powikłań hemoperfuzji. Wszystkie chore zostały wyleczone.

W tabeli 4.4 przedstawione są parametry eliminacji uzyskane w czasie hemoperfuzji.

TABELA 4.2 CHARAKTERYSTYKA PACJENTEK ZATRUTYCH FENOBARBITALEM I INNYMI LEKAMI

L.p.	Pacjent płeć wiek	Zażyte leki	Czas od spoż. do przyj. (godz)	od przyj. do HP (godz)	stopień spączki oddech.	Stan kliniczny układ krąż.	Badania toksykolo- giczne krew (mg/l)
4.1	G.M. K 51	fenobar- bital mepro- bamat	7	13	IV	n n n	79 + * +
4.2	B.Z. K 70	fenobar- bital nitra- zepam	9	38	IV	n n n	56 + * +
4.3	K.B. K 22	fenobar- bital diazep- am	28	6	IV	n n w	95 + * +

Objaśnienia:

- N - niewydolny
- W - wydolny
- * - niebadano
- + - obecny

TABELA 4.3 PRZEBIEG KLINICZNY ZATRUĆ FENOBARBITALEM I INNYMI LEKAMI

L.P.	Liczba zabiegów HP	Stoień śpiączki przed HP	Czas śpiączki (godz)	intubacji	sztuca-nej wen-tylacji (godz)	Powikłania zatrucia	HP	Wyleczenie
4.1	1	IV	24	29	23	zapalenie płuc	-	+
4.2	1	IV	56	82	56	-	-	+
4.3	1	IV	20	17	14	-	-	+

Objasnienia:

+ - obecne

- - nieobecne



TABELA 4.4 WYBRANE PARAMETRY ELIMINACJI UZYSKANE W CZASIE HEMOPERFUZJI

U PACJENTEK ZATRUTYCH FENOBARBITALEM I INNYMI LEKAMI

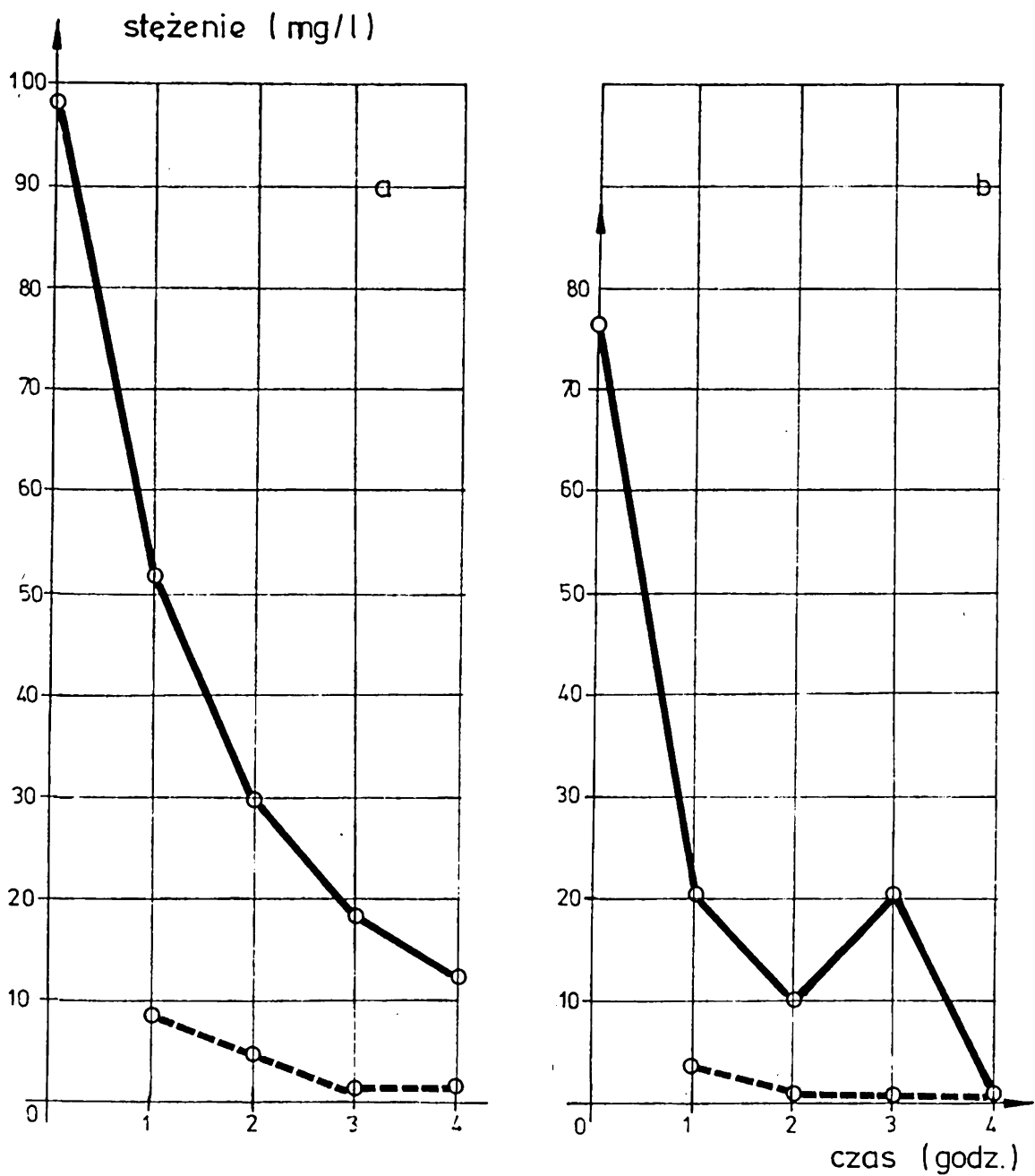
L.p.	Eliminowane leki	Stężenie leku w surowicy (mg/l) początek	koniec cji	Średni współcz. ekstracji (ml/min)	Średni klirens (ml/min)	Okres półtrwania w czasie po	Ilość usuniętego leku (g)
4.1	fenobarbital	97.5	12.0	0.93	234	1.5	- 1.9
	meprobamat	77.6	0.0	0.97	242	1.6	- 0.8
4.2	fenobarbital	38.5	8.1	0.94	189	2.2	56 0.8
	nitrazepam	*	*	-	-	-	- -
4.3	fenobarbital	96.0	32.0	-	-	-	- -
	diazepam	*	*	-	-	-	- -

Stężenie fenobarbitalu we krwi w chwili rozpoczęcia hemoperfuzji było wyższe niż w chwili przyjęcia u dwóch pacjentek, u trzeciej uległo obniżeniu (bez towarzyszącej poprawy stanu klinicznego). U jednej chorej zbadano stężenie fenobarbitalu tylko na początku i na końcu zabiegu, dlatego nie wyliczono u niej parametrów eliminacji. Przed hemoperfuzją i w czasie zabiegu u chorej zatrutej fenobarbitalem i meprobamatem badano także stężenia meprobamatu.

Stężenia fenobarbitalu po hemoperfuzji znacznie się obniżyły, poziom meprobamatu był nieoznaczalny. Zarówno dla fenobarbitalu, jak i dla meprobamatu uzyskano wysoką wartość współczynnika ekstrakcji, odpowiednio od 0.93 do 0.94 i 0.97. Również wartości średnich klirensów hemoperfuzji były wysokie i wynosiły od 234 - 189 ml/min dla fenobarbitalu i 242 ml/min dla meprobamatu. Usunięto od 0.8 do 1.9 g fenobarbitalu i 0.8 g meprobamatu.

Okres półtrwania obu badanych leków uległ znacznemu skróceniu i wynosił dla fenobarbitalu od 1.5 do 2.2 godz., dla meprobamatu - 1.6 godz. Tylko u jednej pacjentki wyliczono okres półtrwania fenobarbitalu po zabiegu, wynosił on 56 godzin, u drugiej stężenie fenobarbitalu wzrosło po hemoperfuzji, nie nastąpiło jednak pogorszenie stanu klinicznego chorej.

Stężenia fenobarbitalu i meprobamatu w czasie hemoperfuzji przedstawia rycina 4.1.



RYCINA 4.1 STĘŻENIA FENOBARBITALU (a) I MEPROBAMATU (b) W SUROWICY W CZASIE HEMOPERFUZJI (PACJENT 4.1)

○—○ STĘŻENIE PRZED KOLUMNĄ

○- - - - ○ STĘŻENIE ZA KOLUMNĄ

4.4.2 Zatrucia cyklobarbitalem i diazepamem

W tej grupie było sześciu pacjentów zatrutych Reladormem, który zawiera w tabletkach 100 mg cyklobarbitalu i 10 mg diazepamu oraz jedna pacjentka zatruta tylko cyklobarbitalem. Charakterystykę pacjentów przedstawia tabela 4.5.

Wszyscy pacjenci w chwili przyjęcia do Kliniki byli w stanie ciężkim, nieprzytomni, w IV^o śpiączki wg Matthew, niewydolni oddechowo, utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi wymagało stosowania amin presyjnych. U sześciu chorych zatrutych Reladormem wykonano 8 zabiegów hemoperfuzji, w 5 do 20 godzin od chwili przyjęcia do Kliniki. Po raz drugi wykonano hemoperfuzję u dwóch chorych, odpowiednio po 28 i 24 godzinach od chwili przyjęcia. Cztery hemoperfuzje wykonano u pacjentki zatrutej cyklobarbitalem, w 10, 52, 74 i 96 godzin od momentu przyjęcia.

Stężenia cyklobarbitalu w surowicy wahały się od 39 do 81 mg/l, były więc wyższe od 50 mg/l. (z wyjątkiem dwóch przypadków), co wg danych z piśmiennictwa stanowi wskazanie do hemoperfuzji. Drugi składnik Reladormu - diazepam potwierdzono badaniem jakościowym w moczu.

Przebieg kliniczny zatrucia przedstawia tabela 4.6.

U pierwszych czterech pacjentów po wykonaniu hemoperfuzji uzyskano poprawę stanu klinicznego, spłycenie śpiączki, stabilizację układu krążenia. Śpiączka trwała u tych pacjentów od 34 do 62 godzin, czas intubacji wahał się od 34 do 71 godzin, a sztucznej wentylacji od 15 do 48 godzin, przy czym po zabiegu chorzy wymagali tylko oddechu wspomaganego.

Stan dwóch kolejnych chorych nie uległ poprawie po wykonaniu pierwszego zabiegu, dlatego podjęto decyzję o pow-

TABELA 4.5 CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW ZATRUTYCH CYKLOBARBITALEM I DIAZEPAMEM

L.p.	Pacjent płeć wiek	Zażyte leki	C z a s		Stan kliniczny			Badania toksykolo- giczne	
			od spoż. do przyj. (godz)	od przyj. do HP (godz)	stopień śpiączki	układ oddech.	układ krąż.	krw. (mg/l)	mocz
4.4	N.K. M 51	cyklobar- bital diazepam	7	14	IV	n	n	50 *	+ +
4.5	B.U. K 20	cyklobar- bital diazepam	8	8	IV	n	n	43 *	+ +
4.6	R.Z. M 24	cyklobar- bital diazepam	2	20	IV	n	n	72 *	+ +
4.7	C.M. K 34	cyklobar- bital diazepam	2	20	IV	n	n	81 *	+ +
4.8	C.U. K 21	cyklobar- bital diazepam	8	11 (28)	IV	n	n	63 *	+ +
4.9	C.C. K 59	cyklobar- bital diazepam	16	5 (24)	IV	n	n	39 *	+ +
4.10	B.K. K 44	cyklobar- bital	11	10 (52,74,96)	IV	n	n	61	+

Objasnienia:

n - niewydolny

* - nie badano

+ - obecny

(cyfry w nawiasach) - czas rozpoczęcia kolejnej hemoperfuzji

TABELA 4.6 PRZEBIEG KLINICZNY ZATRUĆ CYKLOBARBITALEM I DIAZEPAMEM

L.p.	Liczba zabiegów HP	Stopień śpiączki przed HP	Stopień śpiączki po HP	Czas śpiączki (godz)	trwanie intubacji (godz)	trwanie sztucznej wentylacji (godz)	Powikłania zatrucia	HP	Wyleczenie
4.4	1	IV	III	60	71	15	-	-	+
4.5	1	IV	II	34	34	27	-	-	+
4.6	1	IV	II	48	45	40	zapalenie płuc	-	+
4.7	1	IV	II	62	54	48	-	-	+
4.8	2	IV	II	100	101	98	-	-	+
4.9	2	IV	II	90	90	87	zapalenie płuc	-	+
4.10	4	IV	I	117	120	118	-	-	+

Objasnienia:

- - nieobecne

+ - obecne

TABELA 4.7 WYBRANE PARAMETRY ELIMINACJI UZYSKANE W CZASIE HEMOPERFUZJI
U PACJENTÓW ZATRUTYCH CYKLOBARBITALEM I DIAZEPAMEM

L.p.	Eliminowane leki	Stężenie leku w surowicy (mg/l)		Średni współcz. ekstrakcji	Średni klirens (ml/min)	Okres półtrwania (godz) w czasie po		Ilość usuniętego leku (g)
		początek	koniec					
4.4	cyklobarbital	66.9	18.2	0.69	182	2.1	18	1.27
	diazepam	1.45	1.0	0.57	52	-	-	0.07
4.5	cyklobarbital	53.0	7.8	-	-	-	-	-
	diazepam	0.68	0.48	0.41	83	-	-	0.012
4.6	cyklobarbital	55.0	10	-	-	-	-	-
	diazepam	2.7	1.6	-	-	-	-	-
4.7	cyklobarbital	53.0	8	-	-	-	-	-
	diazepam	-	-	-	-	-	-	-
4.8	cyklobarbital	71.7	39.2	0.75	53	4.4	-	0.54
	diazepam	2.09	2.65	0.20	14	-	-	0.002
	cyklobarbital	81.0	33.1	0.81	212	3.1	-	1.6
	diazepam	2.46	2.64	0.20	48	-	-	0.04
4.9	cyklobarbital	51.4	34.5	0.60	120	8.6	-	0.8
	diazepam	1.71	1.52	0.34	70	-	-	0.058
	cyklobarbital	33.8	8.1	0.40	90	-	-	0.3
	diazepam	2.25	0.83	0.26	40	-	-	0.01
4.10	cyklobarbital	52.0	24.0	0.57	114	3.5	-	1.2
	cyklobarbital	50.0	32.0	0.62	157	6.6	-	1.8
	cyklobarbital	64.0	43.0	0.48	122	7.0	-	1.4
	cyklobarbital	47.0	33.0	0.68	138	7.8	26	1.3

tórnej hemoperfuzji, po której uzyskano poprawę kliniczną.

U chorej zatrutej cyklobarbitalem stan kliniczny poprawił się dopiero po czwartym zabiegu, w ciągu następnej doby odzyskała przytomność, została rozintubowana.

Powikłania zatrucia w postaci zapalenie płuc wystąpiły u dwojga chorych, nie było powikłań hemoperfuzji. Wszyscy pacjenci zostali wyleczeni.

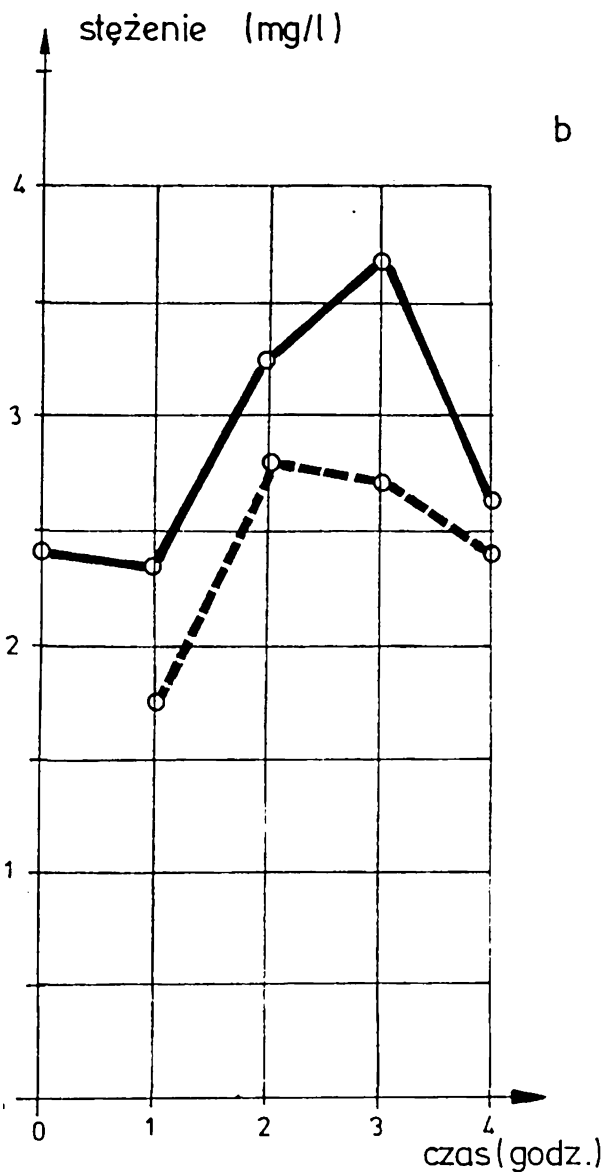
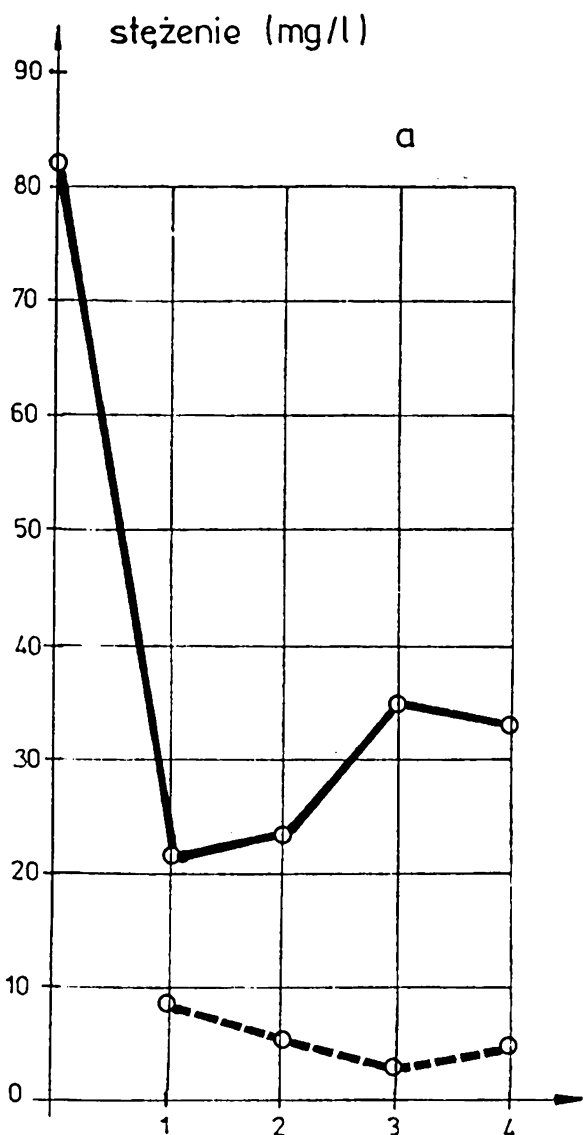
Parametry eliminacji przedstawiono w tabeli 4.7.

Stężenia cyklobarbitalu po zabiegu uległy obniżeniu u wszystkich pacjentów. Obserwowano jednak ponowne narastanie poziomu leku u pacjentów, u których nie uzyskano poprawy klinicznej. Współczynnik ekstrakcji dla cyklobarbitalu wynosił od 0.4 do 0.81, a średni klirens hemoperfuzji wahał się od 53 do 212 ml/min (wartość 53 ml/min uzyskano przy przepływie krwi przez kolumnę wynoszącym tylko 60 ml/min), odzyskano od 0.3 do 1.8 g cyklobarbitalu.

Poziomy diazepam w chwili rozpoczęcia zabiegów były niskie, uzyskano nieznaczne ich obniżenie, a w dwóch przypadkach stężenie leku było wyższe po hemoperfuzji. Pozostałe parametry, współczynnik ekstrakcji i średni klirens hemoperfuzji były również niskie. Odzyskano od kilku do kilkudziesięciu miligramów diazepam.

W przypadkach, w których były odpowiednie dane, wyliczono okresy półtrwania cyklobarbitalu, wynosiły one od 2.1 do 8.6 godziny w czasie zabiegu, po zabiegu - od 18 do 26 godzin.

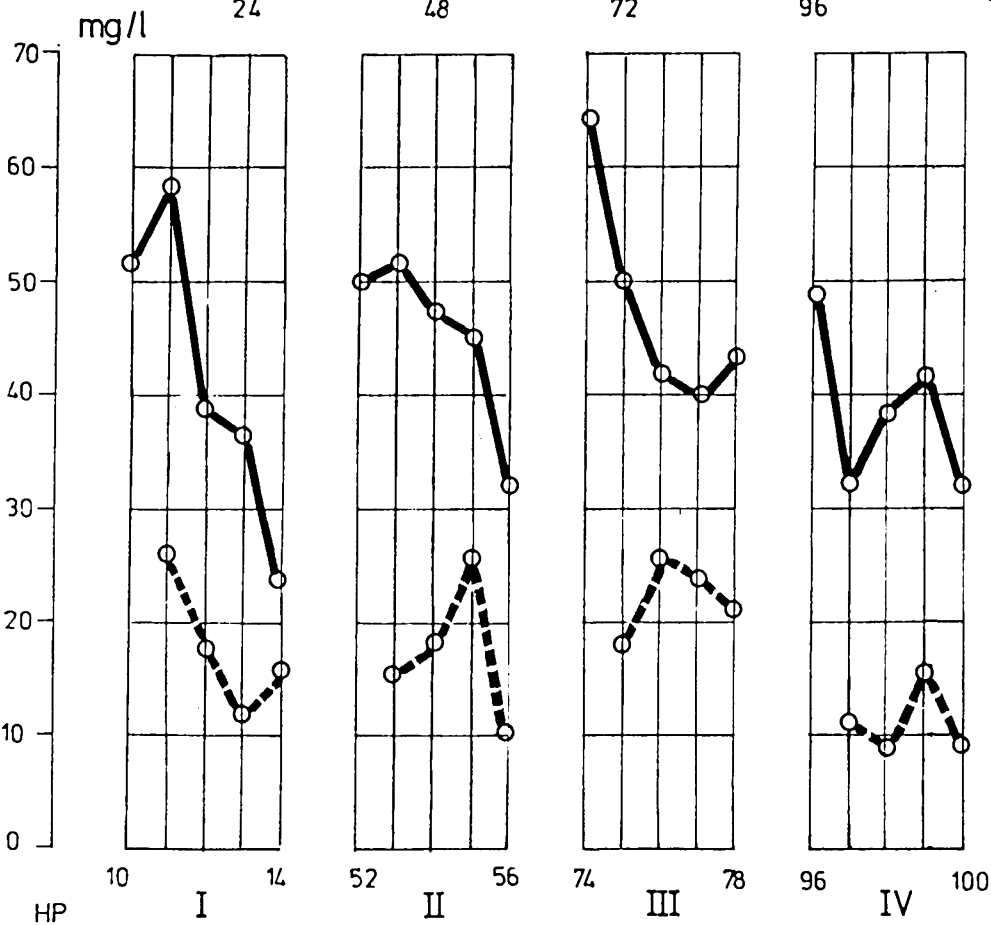
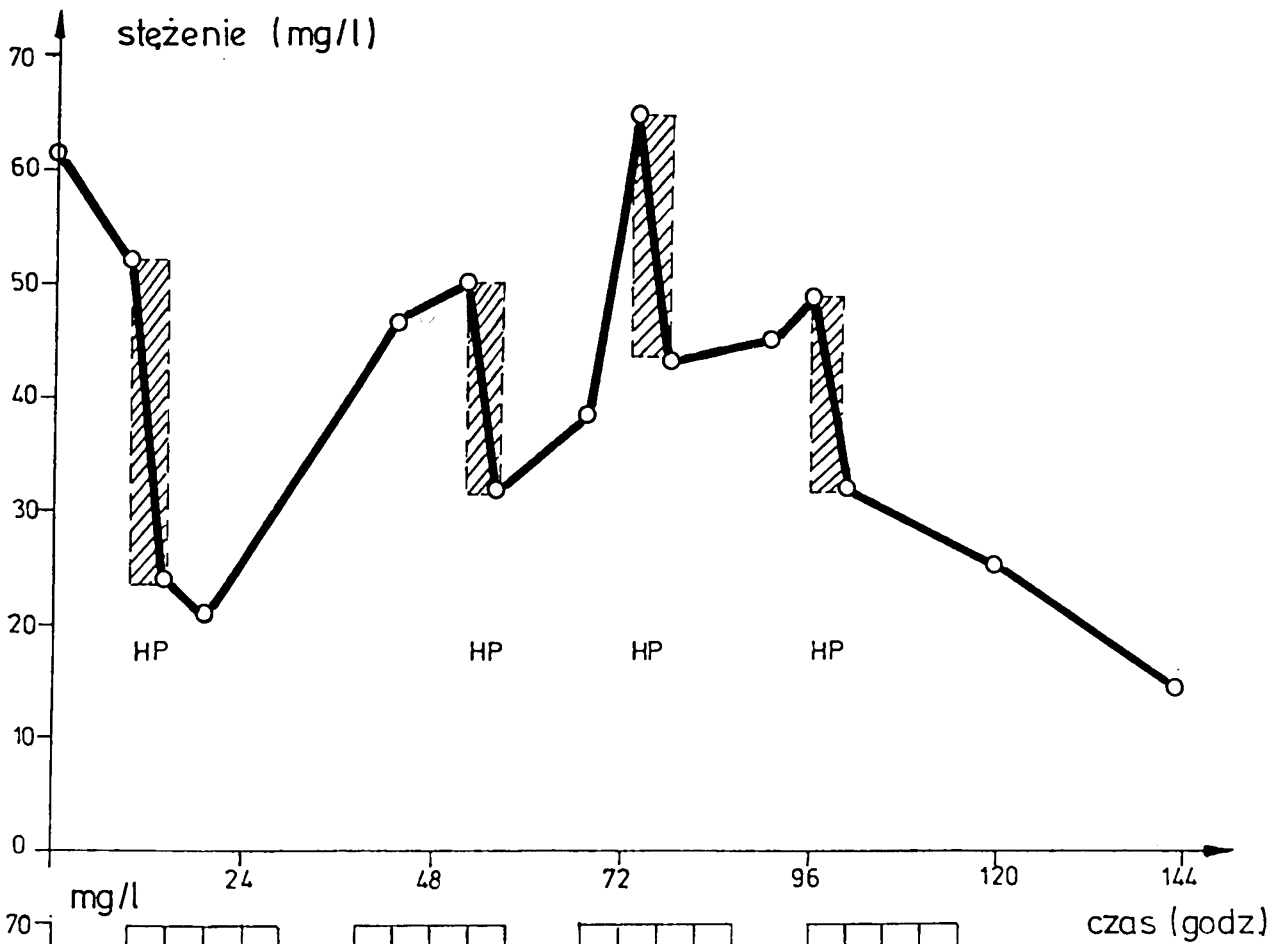
Stężenia cyklobarbitalu i diazepam w czasie hemoperfuzji przedstawia rycina 4.2. Na rycinie 4.3 przedstawiono przebieg stężeń cyklobarbitalu.



RYCINA 4.2 STĘŻENIA CYKLOBARBITALU (a) I DIAZEPAMU (b)
W SUROWICY W CZASIE DRUGIEJ HEMOPERFUZJI
U PACJENTA 4.8

○——○ STĘŻENIE PRZED KOLUMNĄ

○-----○ STĘŻENIA ZA KOLUMNĄ



RYCINA 4.3 STĘŻENIE CYKLOBARBITALU W SUROWICY U PACJENTA 4.10 W CZASIE OBSERWACJI KLINICZNEJ I KOLEJNYCH HEMOPERFUZJI

○—○ STĘŻENIE PRZED KOLUMNĄ
 ○-----○ STĘŻENIE ZA KOLUMNĄ

4.4.3 Zatrucia cyklicznymi antydepresantami

Wśród czterech chorych w tej grupie dwie pacjentki były zatrute dwoma różnymi antydepresantami (amitryptyliną oraz opipramolem i doksepina), jeden chory był zatruty doksepina i diazepamem, a jeden tylko doksepina. Wykonano u nich 4 zabiegi hemoperfuzji. Charakterystykę tej grupy pacjentów przedstawia tabela 4.8.

W chwili przyjęcia do Kliniki (w 1 do 7 godzin od zażycia leków) pacjenci byli nieprzytomni, w IV^o śpiączki wg Matthew, niewydolni oddechowo, u wszystkich stwierdzało się obniżone ciśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu. U trojga pacjentów wystąpił częstoskurcz nadkomorowy, u jednej chorej częstoskurcz komorowy z następowym migotaniem komór. Zażycie leków potwierdzono badaniem toksykologicznym moczu. Zabiegi hemoperfuzji wykonano w 6 do 8 godzin od momentu przyjęcia.

Przebieg kliniczny zatrucia przedstawia tabela 4.9.

Już w czasie trwania zabiegu stan chorych ulegał poprawie, po zabiegu nie obserwowano zaburzeń ze strony układu krążenia, nastąpiło także spłycenie śpiączki. W dwóch przypadkach rozpoznano zapalenie płuc, nie obserwowano powikłań hemoperfuzji.

Parametry eliminacji przedstawiono w tabeli 4.10.

Tylko u dwojga pacjentów wykonano badania ilościowe leków w surowicy - amitryptyliny i doksepiny. Stężenia leków obniżyły się po zabiegu, współczynnik ekstrakcji dla amitryptyliny wynosił 0.43, a średni klirens - 102 ml/min, usunięto 14.5 mg leku. W przypadku doksepiny współczynnik ekstrakcji wynosił 0.76, średni klirens - 152 ml/min, odzyskano 10.6 mg leku.

TABELA 4.8 CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW ZATRUTYCH CYKLICZNYMI ANTYDEPRESANTAMI
I INNYMI LEKAMI

L.P.	Pacjent płeć wiek	Zażyte leki	Czas od spoż. do przyj. (godz)	od przyj. do HP (godz)	stopień spiączki oddech.	Stan kliniczny układ krąż.	Badanie toksyko- logiczne moczu
4.11	B.D. K 18	amitryp- tylina opipra- mol	7	7	IV	n hipotonia częst.ko- morowy, migotanie komór	+
4.12	G.J. K 53	amitryp- tylina doksepi- na	3	6	IV	n hipotonia częst.nad- komorowy	+
4.13	S.T. M 30	doksepi- na diazepam	3	8	IV	n hipotonia częst.nad- komorowy	+
4.14	B.K. M 31	doksepi- na	1	6	IV	n hipotonia częst.nad- komorowy	+

Objasnienia:
n - niewydolny
+ - obecne

TABELA 4.9 PRZEBIEG KLINICZNY ZATRUCIĘ CYKLICZNYMI ANTYDEPRESANTAMI I INNYMI

LEKAMI

L.p.	Liczba zabiegów HP	Stożenie przed HP	Czas trwania intubacji (godz)	Stożenie przed HP	Czas trwania intubacji (godz)	Układ krążenia po HP	Powikłania zatrucia	Wyleczenie
4.11	1	IV	I	27	29	N rzm	zapalenie płuc	- +
4.12	1	IV	III	70	74	N rzm	zapalenie płuc	- +
4.13	1	IV	I	16	22	N rzm	-	- +
4.14	1	IV	I	14	13	N rzm	-	- +

Objaśnienia:

- N - prawidłowe ciśnienie tętniowe krwi (CTK)
- RZM - rytm zatokowy miarowy
- - nieobecne
- + - obecne

TABELA 4.10 WYBRANE PARAMETRY ELIMINACJI W CZASIE HEMOPERFUZJI U PACJENTÓW
ZATRUTYCH TRICYKLIKZNYMI ANTYDEPRESANTAMI

L.p.	Eliminowane leki (mg/l) początek koniec	Stężenie leku w surowicy ekstracji	Średni współcz. (ml/min)	Średni klirens (ml/min)	Ilość usuniętego leku (mg)	
4.11	amitryptylina	0.71	0.54	0.43	102	14.5
	opipramol	-	-	-	-	-
4.13	doksepina	0.49	0.28	0.76	152	10.6
	diazepam	-	-	-	-	-

4.4.4 Zatrucia digoksyną

U dwóch pacjentek zatrutych digoksyną i w 1 przypadku dodatkowo diazepamem wykonano dwa zabiegi hemoperfuzji. Charakterystykę pacjentek przedstawia tabela 4.11.

Pierwsza chora została przyjęta do Kliniki po 11 godzinach od zażycia leku, hemoperfuzję wykonano po 14 godzinach od chwili przyjęcia, ze względu na utrzymujące się zaburzenia rytmu i przewodnictwa. Poziom digoksyny w surowicy wynosił 9.52 ng/ml.

Druga chora była przyjęta dopiero po 39 godzinach od chwili zażycia leków, hemoperfuzję rozpoczęto po 6 godzinach, ze względu na powtarzające się napady częstoskurczu komorowego. Poziom digoksyny w chwili przyjęcia wynosił 16.9 ng/ml.

W tabeli 4.12 przedstawiono stan chorych po zabiegu hemoperfuzji.

Po hemoperfuzji stan chorych uległ znaczącej poprawie, u pierwszej stwierdzano tylko blok przedsionkowo-komorowy I^o, u drugiej chorej początkowo blok przedsionkowo-komorowy II^o, a po kilku następnych godzinach - blok I^o. Zaburzenia przewodnictwa ustąpiły w 3 dobie hospitalizacji.

Uzyskane w czasie hemoperfuzji parametry eliminacji przedstawiono w tabeli 4.13.

Po zabiegu, u pierwszej pacjentki stężenie digoksyny obniżyło się o połowę, współczynnik ekstrakcji wynosił 0.51, średni klirens - 104 ml/min, odzyskano tylko 0.1 mg digoksyny. U drugiej chorej stężenie digoksyny przed hemoperfuzją wzrosło w porównaniu ze stężeniem w chwili przyjęcia, po zabiegu obniżyło się. Współczynnik ekstrakcji wynosił 0.46, a średni klirens - 94 ml/min.

TABELA 4.11 CHARAKTERYSTYKA PACJENTEK ZATRUTYCH DIGOKSYNĄ I INNYMI LEKAMI

L.p.	Pacjent płeć wiek	Zażyte leki	C z a s od spoż. od przyj. do przyj. do HP (godz) (godz)	Stan kliniczny układ krążenia	Badania toksykologiczne krew mocz (ng/ml)
4.15	O.U. K 22	digoksyna	11 14	blok a-v II/III ⁰ dodatkowe skur- cze komorowe	9.52 *
4.16	K.I. K 31	digoksyna diazepam	39 6	blok a-v III ⁰ napadowy często- skurcz komorowy	16.9 * * +

Objasnienie:

* - niebadano

+ - obecne

TABELA 4.12 PRZEBIEG KLINICZNY ZATRUCIĘ DIGOKSYNĄ I INNYMI LEKAMI

L.p.	Liczba zabiegów HP	Układ krążenia po HP	Czas trwania zaburzeń układu krążenia (doby)	zatrucia HP	Powikłania HP	Wyleczenie
4.15	1	blok a-v I ^o	3	-	-	+
4.16	1	blok a-v II ^o	3	-	-	+

Objasnienia:

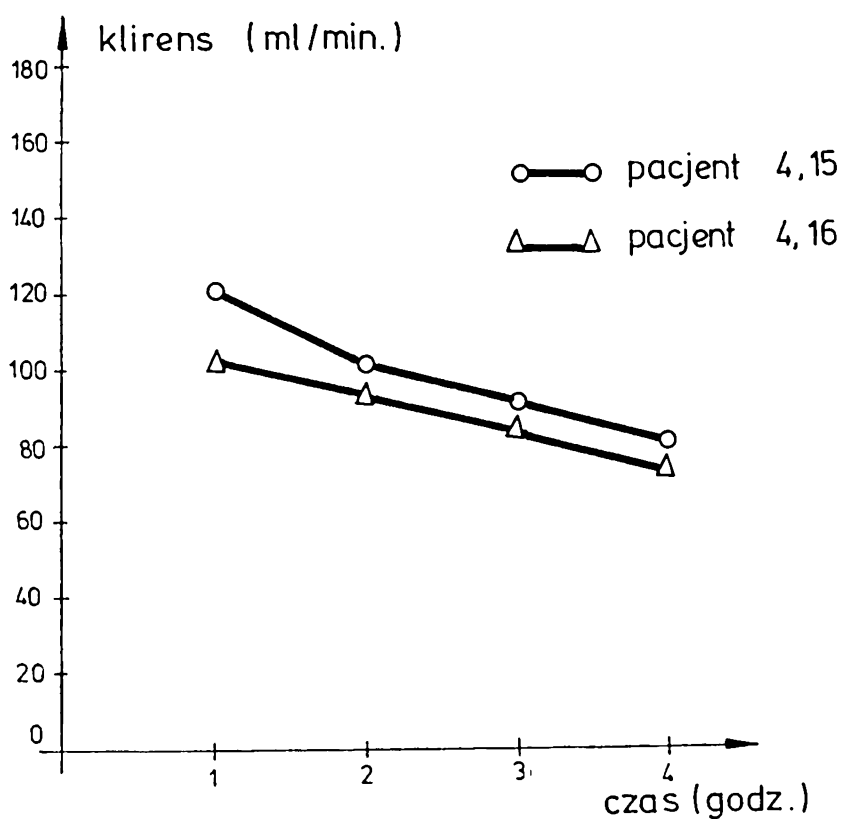
- - nieobecne
+ - obecne

TABELA 4.13 WYBRANE PARAMETRY ELIMINACJI W CZASIE HEMOPERFUZJI U PACJENTEK
ZATRUTYCH DIGOKSYNA

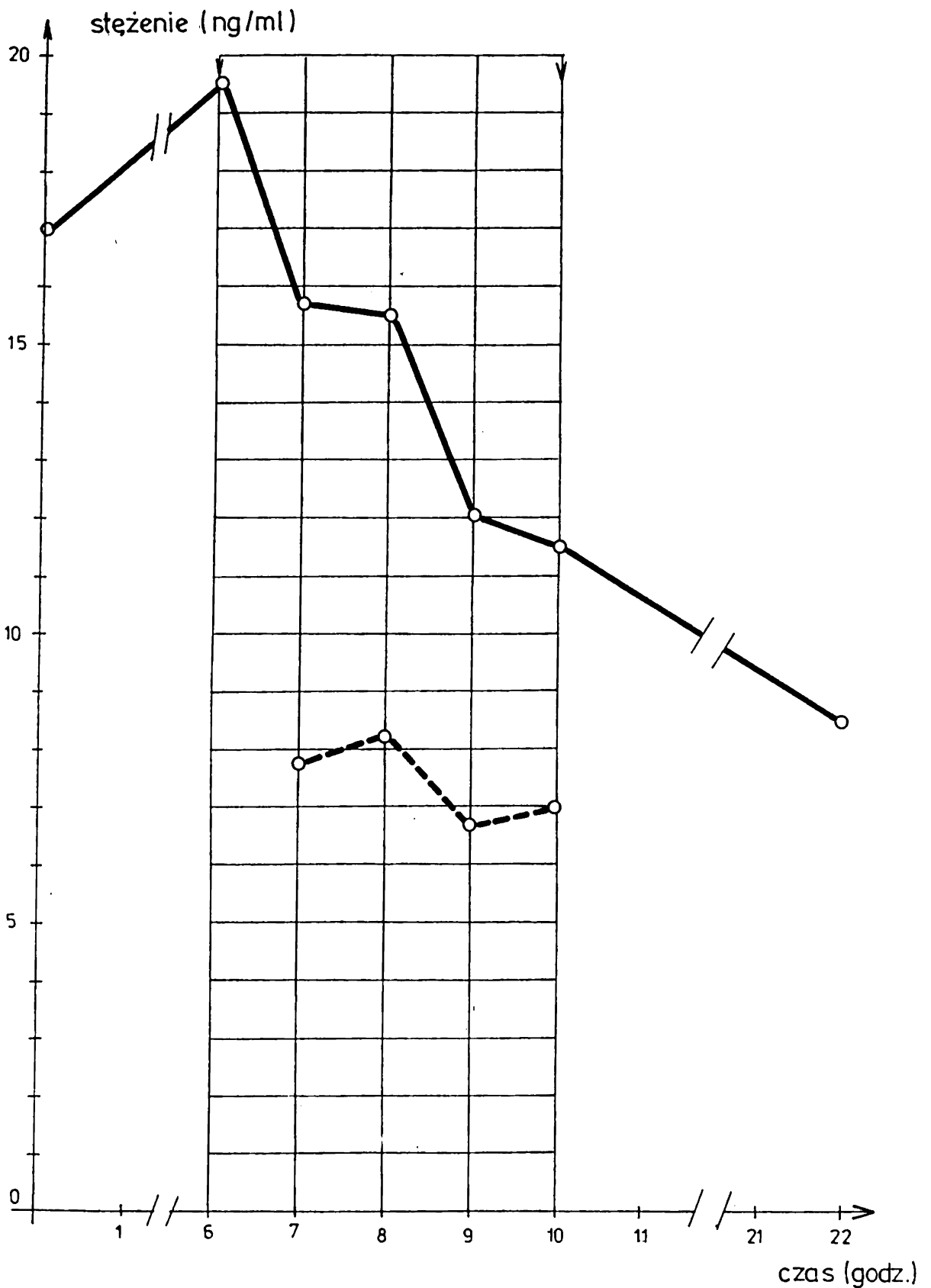
L.p.	Eliminowane leki	Stężenie leku w surowicy (ng/l) początek koniec	Średni współcz. ekstrakcji	Średni klirens (ml/min)	Okres półtrwania (godz) w czasie po	Ilość usuniętego leku (mg)
4.15	digoksyne	6.08 3.07	0.51	104	4.0 28.5	0.1
4.16	digoksyne diazepam	19.5 - 11.6 -	0.46 -	94 -	5.3 - 34.6 -	0.34 -

W obu przypadkach stwierdzono wyraźne skrócenie okresu półtrwania digoksyny, w porównaniu z okresem półtrwania po hemoperfuzji

Na rycinie 4.4 przedstawiono klirensy digoksyny w poszczególnych godzinach zabiegów. Rycina 4.5 obrazuje stężenia digoksyny.



RYCINA 4.4 KLIRENSY DIGOKSYNY W CZASIE HEMOPERFUZJI Z ZASTOSOWANIEM KOLUMN "HEMORESIN"



RYCINA 4.5 STĘŻENIA DIGOKSYNY W SUROWICY U PACJENTKI 4.16 PRZED, W CZASIE I PO HEMOPERFUZJI. (STRZAŁKI WSKAZUJĄ POCZĄTEK I KONIEC ZABIEGU)

○—○ STĘŻENIA PRZED KOLUMNĄ
 ○- - - - ○ STĘŻENIA ZA KOLUMNĄ

4.5 DYSKUSJA

Równoczesne zatrucia różnymi lekami nasenno-uspokajającymi stanowią poważny problem terapeutyczny. Leki te działają synergistycznie, utrzymuje się przedłużona śpiączka, chorzy wymagają wielodniowej sztucznej wentylacji, niejednokrotnie z powodu obniżonego ciśnienia tętniczego konieczne jest stosowanie amin presyjnych. Występują powikłania ze strony układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, odleżyny szczególnie u pacjentów zatrutych barbituranami. Niestabilność układu krążenia uniemożliwia stosowanie intensywnej diurezy alkalicznej w zatruciach barbituranami o długim okresie działania.

Szczególnie ciężki przebieg mają zatrucia Reladorem, zawierającym w jednej tabletkie barbituran o średnim czasie działania - cyklobarbitał oraz diazepam. Forsowanie diurezy alkalicznej nie przyspiesza eliminacji cyklobarbitału. Podawanie w zatruciach Reladorem flumazenilu - specyficznej odtrutki dla benzodiazepin, nie zmieniało w sposób znaczący obrazu klinicznego w zatruciu tym lekiem, co mieliśmy możliwość przedstawić w pracy wygłoszonej na Konferencji Naukowej w Polskiej Akademii Nauk w Krakowie w 1988 roku.

Przebieg kliniczny zatruc lekami nasenno-uspokajającymi uległ bardzo korzystnej zmianie od czasu, gdy rozpoczęto stosowanie hemoperfuzji w leczeniu tych zatruc.

Skuteczna eliminacja barbituranów zarówno o długim jak i średnim czasie działania przez kolumny hemoperfuzyjne jest znana i udowodniona (46, 49, 57, 59), a zostało to także potwierdzone w prezentowanym materiale.

Dla fenobarbitału uzyskano wysokie parametry elimi-

nacji, zarówno współczynniki ekstrakcji, jak i średnie klirensy hemoperfuzji. Ponieważ wartość klirensu hemoperfuzji nie może być miernikiem skuteczności zabiegu, dopiero porównanie tej wartości z klirensem endogennym wskazuje na istotnie duże przyspieszenie eliminacji – około 40 razy.

W przypadkach zatruc cyklobarbitalem współczynnik ekstrakcji wahał się od 0.4 do 0.81; średni klirens hemoperfuzji wynosił od 53 do 212 ml/min (średnia 132 ± 40 ml/min), a ponieważ własny klirens leku wynosi ok. 35 ml/min, to uzyskano przyspieszenie eliminacji od 1.7 do 7 razy.

Dla meprobamatu również uzyskano wysokie wartości parametrów eliminacji, własny klirens został przyspieszony około 5 razy.

Diazepam jest lekiem, który bardzo silnie wiąże się z białkami, wyliczone współczynniki ekstrakcji były niskie, a klirensy nie wskazują na istotne przyspieszenie eliminacji. Własny klirens leku wynosi 35 ml/min, został on zwiększony 2 – 3 razy. Należy jednak podkreślić, że poziomy diazepam stwierdzane w chwili rozpoczęcia zabiegów były niskie, mieściły się w zakresie stężeń terapeutycznych, nie ulegały istotnemu obniżeniu po zabiegu, a w niektórych przypadkach wzrastały. Własne doświadczenia kliniczne wskazują na celowość badania stężeń aktywnych metabolitów diazepam.

Uzyskane wyniki dla barbituranów i meprobamatu są zbliżone do przedstawianych w pracach omawiających zatrucie jednym lekiem (46, 49, 57, 68). Istotną rzeczą w interpretacji uzyskanych wyników jest podkreślenie, że eliminowane były dwa leki równocześnie, a mimo to uzyskano porównywalne wyniki.

Nie obserwowano wyraźnego obniżania się wartości klirensów w kolejnych godzinach zabiegów. Jak wynika z danych z piśmiennictwa, saturację kolumn stwierdzano w przypadkach, gdy stężenia leków były bardzo wysokie (7, 26, 38, 46, 57). W analizowanym materiale, jakkolwiek stężenia leków były wysokie, to nie zawsze przekraczały te wartości, które są wskazaniami do hemoperfuzji.

Z klinicznego punktu widzenia uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że wykonanie hemoperfuzji korzystnie wpłynęło na przebieg zatruc lekami nasenno-uspokajającymi. Często stan kliniczny pacjentów poprawiał się już w czasie zabiegu, spłycała się śpiączka, poprawiała wydolność krążenia i oddychania. Po zabiegu większość chorych szybko odzyskała przytomność, a powikłania ze strony układu oddechowego ustąpiły w krótkim czasie. U dwóch pacjentek zatrutych cyklobarbitalem i diazepamem wyraźna poprawa kliniczna nastąpiła dopiero po wykonaniu drugiego zabiegu. Przebieg zatrucia u chorej zatrutej tylko cyklobarbitalem był wyjątkowo ciężki, ale uzyskano wyleczenie po czterech kolejnych zabiegach. Nie stwierdzono u tej pacjentki powikłań zatrucia ani powikłań hemoperfuzji.

Podsumowując, w zatruciach różnymi lekami nasenno-uspokajającymi równocześnie (barbiturany, meprobam, diazepam) hemoperfuzja z zastosowaniem kolumn węglowych jest bardzo przydatną metodą leczenia, następuje szybka, zdecydowana poprawa stanu klinicznego pacjentów, nie występują powikłania zatruc; zapalenie płuc u kilku pacjentów było rozpoznawane jeszcze przed rozpoczęciem leczenia eliminacyjnego i stanowiło dodatkowe wskazanie do stosowania hemoperfuzji.

Potwierdzono także, że eliminacja barbituranów (fe-

nobarbital i cyklobarbital) oraz meprobamatu ulega przyspieszeniu poprzez zastosowanie hemoperfuzji.

Inny charakter mają ciężkie zatrucia tricyklicznymi antydepresantami. Stanowią one zagrożenie życia ze względu na ich kardiotoksyczne działanie. Właściwości farmakokinetyczne tricyklicznych antydepresantów - wysoki stopień wiązania się z białkami, duża objętość dystrybucji - powodują, że nie są one lekami efektywnie eliminowanymi w czasie hemoperfuzji (8, 13, 25, 26, 29, 116, 118).

Oceniając wpływ hemoperfuzji z klinicznego punktu widzenia, można stwierdzić, że wpłynęła ona korzystnie na przebieg zatruc amitryptyliną i innymi antydepresantami. U chorej z występującym częstoskurczem komorowym uzyskano ustąpienie zaburzeń rytmu, nie wymagała podawania leków antyarytmicznych, również śpiączka spłynęła się. Pacjentka została wyleczona, nie było powikłań zatrucia ani hemoperfuzji. U pozostałych chorych, o mniej dramatycznym obrazie klinicznym zatrucia, uzyskano poprawę, przejawiającą się stabilizacją układu krążenia, poprawą stanu świadomości.

Parametry eliminacji wyliczone dla amitryptyliny i doksepiny, wykazują, że stężenie leków w surowicy obniżyło się nieznacznie, współczynnik ekstrakcji dla amitryptyliny był niski, wyższy dla doksepiny. Wartości klirensów hemoperfuzji są niższe od klirensu endogennego tych leków, który dla amitryptyliny wynosi około 450 ml/min (46). Odzyskane ilości leków są niskie. Tak więc, z toksykokinetycznego punktu widzenia, hemoperfuzja jest nieskuteczną metodą przyspieszającą eliminację tricyklicznych antydepresantów.

Wydaje się jednak wielce prawdopodobnym, iż nawet

usunięcie niewielkiej ilości leku w stosunkowo krótkim czasie podczas wykonywania hemoperfuzji, może wpłynąć między innymi na stabilizację układu krążenia, poprawę przepływu w tkankach i wątrobie, a tym samym na przyspieszenie własnego metabolizmu leków (13, 69).

Zatrucia glikozydami naparstnicy są rzadkie, ale stanowią poważne zagrożenie życia zatrutych tymi lekami pacjentów. Jak podkreśla się w wielu pracach, również i te leki są mało efektywnie eliminowane metodą hemoperfuzji (8,38,39).

Na podstawie uzyskanych wyników, można stwierdzić, że współczynnik ekstrakcji uzyskany na kolumnach żywicznych nie jest najwyższy (0.43 i 0.76), uzyskano wysokie wartości klirensów hemoperfuzji, ale w efekcie własny klirens leków został przyspieszony tylko 1.6 razy w pierwszym przypadku, a w drugim dwukrotnie. Wyraźnie skrócił się w czasie hemoperfuzji okres półtrwania.

Stan kliniczny zatrutych pacjentek uległ wyraźnej poprawie po zabiegu. U obu chorych ustąpiły komorowe zaburzenia rytmu, po hemoperfuzji utrzymywały się tylko zaburzenia przewodnictwa. Należy podkreślić, że zabiegi były wykonane po dość długim okresie od czasu spożycia leków (25 i 45 godzin), czyli już po okresie dystrybucji leków do mięśnia sercowego.

Aktualnie nie dysponujemy w Klinice specyficzną odtrutką, jaką są swoiste przeciwciała, dlatego wydaje się uzasadnione stosowanie tej metody przyspieszającej eliminację w każdym przypadku zatrucia digoksyną o ciężkim przebiegu klinicznym, a zwłaszcza gdy stężenia leku w surowicy są wysokie.

4.6 WNIOSKI

1. Hemoperfuzja jest przydatną metodą w leczeniu ciężkich zatruc dwóch różnymi lekami równocześnie, korzystny przebieg zatrucia jest wyraźny nawet w przypadkach, gdy zastosowana metoda w sposób znaczący przyspiesza eliminację tylko jednego z zażytych leków.

2. W zatruciach tricyklicznymi antydepresantami wczesne zastosowanie hemoperfuzji jest uzasadnione w każdym przypadku ciężkiego zatrucia, mimo że nie przyspiesza ona w istotny sposób eliminacji tych leków, to wywiera często wyraźnie korzystny wpływ na stan kliniczny pacjentów.

3. Każde zatrucie digoksyną, w przebiegu którego występują groźne dla życia zaburzenia rytmu, a stężenie leku w surowicy jest wysokie, jest wskazaniem do leczenia hemoperfuzją, tak długo, aż nie staną się powszechnie dostępne swoje metody leczenia.

ROZDZIAŁ 5

HEMOPERFUZJA W ZATRUCIACH INHIBITORAMI CHOLINESTERAZ

5.1. WSTĘP

Pestycydy są to związki chemiczne przeznaczone do niszczenia szkodników zarówno roślinnych jak i zwierzęcych. Ze względu na zastosowanie, mówimy o insektycydach, czyli związkach służących do zwalczania owadów, herbicydach - niszczących chwasty, rodentydach - zwalczających gryzonie, fungicydach - związkach grzybobójczych. Pestycydy obejmują ogromną grupę różnych związków chemicznych. Najczęściej spotykane grupy chemiczne pestycydów to związki fosforoorganiczne, karbaminiany, węglowodory chlorowane - stosowane jako insektycydy oraz pochodne kwasu fenoksyoctowego i pochodne dipirydylowe - jako herbicydy (131).

Większość pestycydów to związki o dużej toksyczności i szkodliwym oddziaływaniu na zdrowie i życie ludzi oraz zwierząt. Pestycydy, czyli środki ochrony roślin, dopuszczone w Polsce do obrotu handlowego są zgrupowane w pięciu klasach toksyczności. Za podstawę klasyfikacji przyjęto ostrą doustną toksyczność dla zwierząt doświadczalnych, określaną wartością LD_{50} . Wyodrębniono następujące klasy: I - do 50 mg/kg, II - 51-150 mg/kg, III - 151-500 mg/kg, IV - 501-5 000 mg/kg, V - ponad 5 000 mg/kg (131).

Ostre zatrucia pestycydami są wynikiem bezpośredniego kontaktu z tymi związkami. Mogą to być zatrucia zawodowe -

dochodzi do nich w czasie wykonywania pracy, przypadkowe, omyłkowe, samobójcze i zbrodnicze.

W toksykologii klinicznej poważnym problemem terapeutycznym są ostre zatrucia insektycydami - inhibitorami cholinesteraz, czyli związkami fosforoorganicznymi i karbami-
nianami. Dalsze rozważania dotyczyć będą tej grupy związków.

5.2 ZWIĄZKI FOSFOROORGANICZNE

5.2.1 OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA

Organiczne związki fosforu były znane już od 1854 roku, ale ich toksyczność została poznana dopiero w latach trzydziestych tego wieku. Pierwszym zsyntetyzowanym insektycydem fosforoorganicznym był tetraetylopirofosforan - TEPP, zastosowany w Niemczech zamiast roślinnego insektycydu nikotyny. W tym samym czasie zostały wynalezione wysoce toksyczne związki "Tabun" i "Sarin", z zamiarem użycia ich jako gazów bojowych. Ponieważ TEPP był związkiem bardzo toksycznym, ulegał szybkiej hydrolizie i inaktywacji, poszukiwano nowych insektycydów (6, 30, 45, 89).

Kolejnym był paration i jego tlenowy analog - para-oxon. W późnych latach czterdziestych poznano mechanizm toksyczności parationu dla ssaków i stwierdzono, że atropina odwraca jego toksyczne działanie. Jednak i ten związek charakteryzuje się dużą toksycznością dla ssaków, dlatego prowadzono dalsze badania i powstały oraz powstają nowe związki, które mają wykazywać selektywne działanie owadobójcze i małą toksyczność dla ssaków (6, 30, 45).

5.2.1.1 Budowa chemiczna i właściwości fizykochemiczne

Insektycydy fosforoorganiczne są estrami, amidami lub tiolowymi pochodnymi kwasów fosforowego, fosfonowego, tiofosforowego, tiofosfonowego lub pirofosforowego. Większość z nich jest słabo rozpuszczalna w wodzie, dobrze rozpuszczalna w tłuszczach, posiada niską prężność par, charakterystyczny zapach. Są rozkładane na drodze hydrolizy, co prowadzi do powstania związków rozpuszczalnych w wodzie, w większości nietoksycznych (6, 30, 45, 89).

5.2.1.2 Toksyczność, drogi wchłaniania, metabolizm

Związki fosforoorganiczne należą do najbardziej toksycznych substancji wywołujących zatrucia u ludzi. LD_{50} dla poszczególnych związków nie daje kompletnej informacji o ich ostrej toksyczności, ponieważ należy uwzględnić inne czynniki decydujące o łatwości ich wchłaniania. Dodatki, takie jak rozpuszczalniki lub substancje nośnikowe dodawane do pestycydów celem zwiększenia ich właściwości kontaktowych z poszczególnymi owadami, mogą nasilać toksyczność dla człowieka (30, 89).

Większość związków fosforoorganicznych jest szybko i dobrze absorbowanych z przewodu pokarmowego, układu oddechowego, ze skóry i spojówek. Po wchłonięciu do ustroju człowieka ulegają przemianom, a niektóre aktywacji z udziałem cytochromu P-450 w układzie mikrosomalnym wątroby. Estry kwasu fosforowego ulegają przemianom do nietoksycznych metabolitów; w związkach zawierających grupy tionowe następuje zamiana tych grup na grupy oksonowe i dopiero wtedy wywierają one działanie toksyczne (6, 30, 45, 63, 89, 165).

5.2.1.3 Mechanizm działania

Związki fosforoorganiczne powodują zahamowanie aktywności cholinesteraz poprzez fosforylowanie grupy hydroksylowej seryny w centrum esterazowym enzymu, przy czym proces ten przypomina acetylację zachodzącą w czasie łączenia się enzymu z jego naturalnym substratem – acetylocholiną. Zasadnicza różnica między łączeniem enzymu z substratem, a łączeniem się z inhibitorem polega na stopniu odwracalności reakcji. Defosforylacja enzymu, w przeciwieństwie do deacetylacji przebiega bardzo wolno, a w większości przypadków enzym ulega trwałemu uszkodzeniu. Zahamowany enzym jest niezdolny do rozkładania acetylocholinę. Acetylocholina jest chemicznym przekaźnikiem w wielu synapsach nerwowych, obejmujących przedzwojowe włókna autonomiczne – zwoje sympatyczne i parasympatyczne (receptory nikotynowe), pozazwojowe włókna parasympatyczne (receptory muskarynowe), nerwy somatyczne do mięśni prążkowanych, czyli płytki nerwowo-mięśniowe (receptory nikotynowe) oraz niektóre synapsy w ośrodkowym układzie nerwowym (6, 30, 45, 60, 89, 150, 170).

Acetylocholina jest uwalniana na zakończeniach nerwowych i oddziałuje na błonę postsynaptyczną. Po wywołaniu odpowiedzi w narządzie efektorowym acetylocholina jest rozkładana przez enzym acetolocholinesterazę (AChE). Związki fosforoorganiczne są silnymi inhibitorami AChE obecnej w tkance nerwowej i krwinkach czerwonych oraz cholinesterazy surowiczej (ChE), zwanej także pseudocholinesterazą, obecnej w osoczu, w stopniu zależnym od rodzaju związku i tkanki. Związki fosforoorganiczne wiążąc enzym uniemożliwiają rozkład acetylocholinę. Nagromadzenie acetylocholinę początkowo stymuluje,

ale później poraża przewodzenie nerwowe w synapsach cholinergicznych. Zahamowanie aktywności ChE nie wywołuje określonych objawów klinicznych, ale oznaczanie jej aktywności jest także stosowane celem oceny narażenia na inhibitory cholinesteraz (6, 24, 30, 45, 60, 80, 89, 150).

Niektóre związki fosforoorganiczne powodują fosforylację białka nazwanego "neurotoksyyczną esterazą", znajdującego się w mózgu oraz w limfocytach krwi. Obniżenie aktywności tego enzymu, badane w limfocytach uważane jest za test mówiący o możliwości wystąpienia polineuropatii, jako następstwa ostrego zatrucia związkami fosforoorganicznymi (6, 30, 89).

5.2.1.4 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny ostrego zatrucia związkami fosforoorganicznymi jest efektem nagromadzenia się acetylocholino w zakończeniach nerwowych w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Objawy zatrucia obejmują cały organizm, można je określić jako objawy muskarynowe, nikotynowe oraz z ośrodkowego układu nerwowego (6, 30, 45, 89, 113).

Objawy muskarynowe są efektem pobudzenia pozazwojowych włókien parasympatycznych i dotyczą przede wszystkim mięśni gładkich. Objawia się to nadmierną kurczliwością mięśniówki przewodu pokarmowego (ból kurczowy w jamie brzusznej, biegunka, wymioty), mięśni oskrzeli (duszność, uczucie ucisku, wzmożone wydzielanie), pęcherza moczowego (częste oddawanie moczu, nietrzymanie moczu), zwężeniem źrenic i osłabieniem ich reaktywności, pobudzeniem wydzielania wszystkich gruczołów (nadmierne pocenie, ślinienie, łzawienie), zwolnie-

niem przewodnictwa w węźle zatokowym (bradykardia, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia rytmu) (6, 12, 30, 45, 89).

Objawy nikotynowe są wynikiem nagromadzenia acetylocholino-
cholino w płytkach nerwowo-mięśniowych, co prowadzi do przewlekłej depolaryzacji mięśni szkieletowych, a objawia się drżeniami drobnowłókienkowymi i pęczkowymi mięśni, osłabieniem siły mięśniowej, a co szczególnie ważne - osłabieniem mięśni oddechowych. Nagromadzenie acetylocholino w zwojach autonomicznych prowadzi do wystąpienia błądności, tachykardii, podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi (6, 12, 30, 45, 89).

Zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego są wywołane początkową stymulacją, a następnie depresją aktywności, czego następstwem jest szereg objawów, takich jak zawroty i bóle głowy, zaburzenia snu, niepokój, halucynacje, aż do wystąpienia śpiączki toksycznej, arefleksji, depresji oddechowo-krażeniowej, drgawek (6, 30, 45, 89).

Po przyjęciu dużej dawki związku fosforoorganicznego drogą doustną objawy zatrucia rozwijają się już w ciągu kilku minut; czas trwania objawów zależy od ciężkości zatrucia, aktywność cholinesteraz powraca do normy, czasem dopiero po kilku miesiącach (45, 98, 113).

Związki fosforoorganiczne, poza hamowaniem cholinesteraz, oddziałują bezpośrednio na tkanki i narządy, szczególnie na obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy.

W wyniku działania niektórych związków dochodzi do uszkodzenia obwodowego układu nerwowego w postaci polineuropatii, rozwijającej się w kilka do kilkunastu tygodni od momentu zatrucia (30, 89, 95, 113).

Zmiany ze strony ośrodkowego układu nerwowego występują pod postacią różnie nasilonego korowego i podkorowego zaniku mózgu, co zostało potwierdzone badaniami tomograficznymi mózgu, a klinicznie objawia się to występowaniem różnego rodzaju zaburzeń psychicznych, aż do zespołów psychoorganicznych włącznie (89, 111).

Zanotowano także uszkodzenia mięśnia sercowego, nerek i wątroby (30, 85).

5.2.1.5 Postępowanie lecznicze

Postępowanie lecznicze w zatruciach związkami fosforoorganicznymi ma na celu, przede wszystkim, podtrzymanie funkcji ważnych dla życia układów - oddechowego, krążeniowego i ośrodkowego układu nerwowego, zgodnie z zasadami intensywnej terapii (intubacja dotchawicza, staranna toaleta drzewa oskrzelowego, sztuczna wentylacja, tlenoterapia, wyrównywanie bilansu wodno-elektrolitowego, a szczególnie poziomu potasu, którego stężenie jest bardzo często obniżone, monitorowanie układu krążenia, zwalczanie drgawek) (6, 30, 45, 85, 89, 113, 150).

Dalsze postępowanie to przerwanie wchłaniania trucizny - płukanie żołądka, podawanie środków przeczyszczających, węgla aktywowanego w dawkach frakcjonowanych w przypadkach zatruc doustnych; dekontaminacja skóry przy zatruciach tą drogą, czy wyniesienie ze skażonej atmosfery w zatruciach drogą inhalacyjną (6, 30, 45, 121, 135, 155, 160).

Następnym krokiem jest stosowanie antagonistów farmakologicznych. Atropina działa jako farmakologiczny antagonist acetylocholino, blokując jej działanie muskarynowe.

Atropinę stosuje się w takiej dawce, aby szybko uzyskać objawy atropinizacji (6, 30, 33, 45, 89, 113, 150).

Opisywano przypadki zatruc, w których konieczne było podanie kilku gramów siarczanu atropiny na dobę, aby znieść objawy muskarynowe (94, 164).

Swoistą odtrutką w zatruciach związkami fosforoorganicznymi są oksymy. Są to związki chemiczne o charakterze substancji nukleofilnych, tworzą wiązanie atomowe z fosforem inhibitora i powodują uwolnienie zablokowanej AChE. Tylko wczesne zastosowanie oksymów ma znaczenie terapeutyczne, ponieważ po upływie 24 - 48 godzin od zatrucia dochodzi do trwałego uszkodzenia enzymu przez truciznę. Niektóre związki powodują szybkie uszkodzenie enzymu i w tych przypadkach zastosowanie oksymów nie reaktywuje zablokowanego enzymu. Stosując oksymy, należy kontrolować ich skuteczność działania poprzez ocenę stanu klinicznego zatrutego pacjenta oraz badanie aktywności AChE (6, 30, 33, 45, 60, 89, 150).

Stosowane w leczeniu zatruc oksymy - pralidoksym i obidoksym, ze względu na budowę chemiczną cząsteczek, nie przenikają lub przechodzą tylko w niewielkim stopniu przez barierę krew - płyn mózgowo-rdzeniowy, dlatego nie jest możliwe reaktywowanie cholinesteraz w ośrodkowym układzie nerwowym (6, 30, 45, 60, 89).

Wspomagające znaczenie ma podawanie preparatu Serum Cholinesteraze, który jest liofilizowanym, wysokocząsteczkowym koncentratem cholinesterazy otrzymanym z osocza (96).

5.2.2 CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

Zatrucia związkami fosforoorganicznymi mimo stosowania coraz nowocześniejszych zasad intensywnej terapii są nadal związane z wysoką śmiertelnością oraz dużą liczbą powikłań, zarówno wczesnych jak i późnych (6, 30, 45, 89, 95, 111).

Konwencjonalna terapia w dużej liczbie zatruc, szczególnie lekkich i średnich, jest wystarczająca do wyleczenia chorego, nie stwarza ona jednak możliwości przyspieszenia eliminacji trucizny już wchłoniętej.

W przypadkach ciężkich zatruc tymi związkami zostaje wchłonięte znacznie więcej trucizny niż jest to konieczne do zablokowania wszystkich cholinesteraz ustroju. Istnieje duży nadmiar trucizny, która powoduje stałe hamowanie reaktywowanych cholinesteraz, a także zwiększa możliwość bezpośredniego toksycznego oddziaływania związków fosforoorganicznych na tkanki (101).

Okonek i współpracownicy wskazali na możliwość oczyszczania krwi z niektórych związków fosforoorganicznych przez zastosowanie hemodializy i hemoperfuzji, zarówno węglowej, jak i żywicznej (100, 101, 103).

Celem tego opracowania jest ocena wpływu hemoperfuzji na przebieg kliniczny ostrych doustnych zatruc związkami fosforoorganicznymi oraz występowanie powikłań i śmiertelność w tych zatruciach.

Podjęto próbę wyliczenia parametrów toksykokinetycznych dla poszczególnych związków oraz oceniono skuteczność eliminacji związków fosforoorganicznych przez kolumny węglowe.

5.2.3 MATERIAŁ I METODYKA

Ocenię poddano przebieg kliniczny zatrucia u 26 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Toksykologii w latach 1982-1988 z powodu doustnych ostrych zatruc związkami fosforoorganicznymi, u których zastosowano dwa modele postępowania leczniczego.

Grupa A - 13 chorych leczonych w latach 1984 - 1988, u których w leczeniu, poza metodami konwencjonalnymi, zastosowano hemoperfuzję i wykonano badania ilościowe poszczególnych związków.

Grupa B - 13 pacjentów leczonych w latach 1982 - 1983, u których stosowano tylko konwencjonalne metody leczenia (w tych latach nie było jeszcze możliwości wykonywania hemoperfuzji w Klinice, a metody konwencjonalne, szczególnie zasady intensywnej terapii, nie różniły się od stosowanych w późniejszych latach).

W ocenie ciężkości zatrucia posłużono się skalą opracowaną w Klinice. Uwzględnia ona aktywność cholinesteraz oraz nasilenie objawów klinicznych charakterystycznych dla zatruc inhibitorami cholinesteraz. Przy ocenie aktywności AChE i ChE oraz nasilenia objawów przyjęto arbitralnie skalę punktową, co przedstawiono w tabeli 5.1.

Biorąc pod uwagę wszystkie wymienione parametry ustalono następujące stopnie ciężkości zatrucia:

I ⁰	- zatrucie lekkie	1 - 5 punktów
II ⁰	- zatrucie średnie	6 - 10 punktów
III ⁰	- zatrucie ciężkie	11 i więcej punktów.

TABELA 5.1 OCENA STOPNIA CIĘŻKOŚCI ZATRUCIA INHIBITORAMI CHOLINESTERAZ

Parametry	P u n k t y		
	3	2	1
Aktywność AChE (3500-8000 IU)	0 - 500	501 - 1000	> 1000
Aktywność ChE (1900-3500 IU)	0 - 500	501 - 1000	> 1000
Liczba objawów muskarynowych	≥ 5	3 - 4	1 - 2
Liczba objawów nikotynowych	≥ 5	3 - 4	1 - 2
Liczba objawów z OUN	≥ 5	3 - 4	1 - 2
Śpiączka toksyczna i/lub niewydolność oddechowo-krażeniowa	+	-	-

Wszyscy chorzy w chwili przyjęcia do Kliniki byli w III^o ciężkości zatrucia. Kryterium kwalifikującym do hemoperfuzji był również III^o ciężkości zatrucia.

Oceną skuteczności leczenia były: czas trwania śpiączki toksycznej, intubacji dotchawiczej i tracheostomii, sztucznej wentylacji oraz ogólna dawka zastosowanej atropiny, a także liczba powikłań i zgonów w obu badanych grupach.

Zabiegi hemoperfuzji wykonywano stosując kolumny węglowe "Adsorba 300 C" firmy Gambro. U 13 pacjentów wykonano 14 zabiegów. W czasie zabiegów pobierano próby krwi do badań toksykologicznych wg podanego w rozdziale 3 schematu, u nie-

których pacjentów zbadano stężenia związków w chwili przyjęcia oraz po zabiegu. W przypadkach, w których dysponowano pełnymi danymi wyliczono parametry eliminacji wg wzorów podanych w rozdziałach 1.4.2 i 3.2 [wzory 1,2,5,6,8,9], a z parametrów toksykokinetycznych wyliczono okres półtrwania.

Przeprowadzono porównanie między grupami pacjentów. Ze względu na fakt, że rozkłady dla cech mierzalnych miały rozkład różny od normalnego, zastosowano w dalszych etapach analizy testy nieparametryczne (1, 86). Dla opisu materiału wyznaczono wartość minimalną, maksymalną i medianę. Do porównań między grupami zastosowano test U'Manna-Whitney'a oraz test χ^2 . Obliczenia wykonano na komputerze IBM/PC/XT, stosując pakiet statystyczny "Statgraphics".

5.2.4 WYNIKI

Charakterystykę pacjentów grupy A - leczonych metodami konwencjonalnymi i hemoperfuzją przedstawia tabela 5.2.

Wiek pacjentów wahał się od 12 - 60 lat (mediana 38 lat). U 7 pacjentów rozpoznano zatrucie pochodnymi kwasu fosforowego (chlorfenwinfos, dichlorfos), u 4 - pochodnymi kwasu ditiofosforowego (formation, dimetoat, fozalon, malation), u 1 przypadku - zatrucie pochodną kwasu fosfonowego (trichlorfon) i u 1 chorego - zatrucie pochodną kwasu tionofosforowego (fenitrotion).

U 8 pacjentów zatrucie było próbą samobójczą, u pozostałych zatrucia były przypadkowe. Tylko u 3 chorych nie stwierdzono obecności etanolu we krwi w chwili przyjęcia do Kliniki. Aktywność AChE we krwi u 8 pacjentów wynosiła 0 IU, u pozostałych wahała się od 80 do 1 040 IU.

TABELA 5.2 CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW GRUPY A

L.p.	Pacjent płeć wiek	Trucizna	Rodzaj zatrucia	Stężenie etanolu (‰)	Aktywność AChE (IU)	Stopień ciężkości zatrucia	Stopień śpiączki (Matthew)
5.1	S.S. M 29	chlorfen- winfos	samob.	0.6	0	III	IV
5.2	L.K. M 12	chlorfen- winfos	przyp.	0.0	0	III	IV
5.3	S.C. M 38	chlorfen- winfos	samob.	0.75	0	III	IV
5.4.	G.E. M 49	chlorfen- winfos	przyp.	0.45	1040	III	I
5.5	C.W. M 40	chlorfen- winfos	samob.	1.7	80	III	IV
5.6	K.B. M 30	chlorfen- winfos	samob.	0.0	540	III	II
5.7	T.J. M 29	dichlor- fos	samob.	0.4	800	III	IV
5.8	G.F. M 54	forma- tion	przyp.	0.7	0	III	I
5.9	P.M. M 32	dimetoat	przyp.	1.0	0	III	IV
5.10	S.J. M 59	fozalon	przyp.	1.3	800	III	II
5.11	A.J. M 43	malation	samob.	1.1	0	III	II
5.12	S.Z. K 60	trichlor- fon	samob.	0.0	0	III	IV
5.13	W.P. M 28	fenitro- tion	samob.	1.8	0	III	IV

TABELA 5.3 PRZEBIEG KLINICZNY ZATRUCIA U PACJENTÓW LECZONYCH METODAMI KONWENCJONALNYMI I HEMOPERFUZJĄ - GRUPA A

L.p.	Czas od spożycia do HP (godz)	Stężenie związku w surow. (ng/ml)	Powikłania z a t r u c i a wczesne	Powikłania z a t r u c i a późne	Powikłania hemoperfuzji	Wynik badania TK głowy	Zejsście
5.1	19	300	-	zespół depresyjny	-	uzm	wyleczony
5.2	9	3.5	zapalenie płuc	-	-	uzm	wyleczony
5.3	7 (21)	*	-	-	-	*	zgon w 3 dobie
5.4	9	*	zapalenie płuc, toks. uszk. mięś. sercowego	-	obniż. liczby płytek	*	wyleczony
5.5	10	10 600	-	-	-	uzm	wyleczony
5.6	11	2 596	-	-	-	zkp	wyleczony
5.7	15	*	-	-	-	*	wyleczony
5.8	14	*	zapalenie płuc, ropień płuca, toks. uszk. m. sercow.	poli-neuropatia	-	*	wyleczony
5.9	9	*	-	cechy zespołu psychoorgan.	-	uzm	wyleczony
5.10	6	392	-	-	-	uzm	wyleczony
5.11	8	760	-	zespół depres.	-	uzm	wyleczony
5.12	9	*	zapalenie płuc	zawał prawej półk. mózgu	-	*	zgon w 40 dobie
5.13	14	8 350	zapalenie płuc	-	-	*	zgon w 7 dobie

Objaśnienia: * - niebadano, - - nieobecne, UZM - uogólniony zanik mózgu, zkp - zanik korowo-podkorowy

Wszyscy pacjenci byli w III^o ciężkości zatrucia, wszyscy byli nieprzytomni, 5 w I^o i II^o śpiączki wg Matthew, 8 pacjentów było w chwili przyjęcia w IV^o śpiączki. U 12 pacjentów konieczna była intubacja dotchawicza i prowadzenie sztucznej wentylacji.

Przebieg zatrucia w tej grupie chorych przedstawiono w tabeli 5.3.

U 13 pacjentów wykonano 14 zabiegów hemoperfuzji w pierwszej dobie od zatrucia, w czasie od 6 do 19 godzin od momentu zatrucia. U jednego chorego wykonano 2 zabiegi, drugi zabieg rozpoczęto w 21 godzin od spożycia trucizny. Stężenia związków we krwi w chwili przyjęcia zbadano u 7 pacjentów, wynosiły one od 3.5 do 10 600 ng/ml.

U 5 zatrutych pacjentów wystąpiły wczesne powikłania zatrucia w postaci zapalenia płuc, ropni płuc i toksycznego uszkodzenia mięśnia sercowego. Późne powikłania zatrucia stwierdzono u 5 pacjentów, w 3 przypadkach był to zespół psychoorganiczny, u jednego chorego rozpoznano polineuropatię, a u sześćdziesięcioletniej chorej wystąpił niedowład połowiczy jako wynik zawału prawej półkuli mózgu.

Badanie tomograficzne głowy (TK) wykonano u 7 pacjentów. U wszystkich stwierdzono zmiany w postaci uogólnionego zaniku mózgu.

Tylko w jednym przypadku wystąpiły powikłania hemoperfuzji - obniżenie liczby płytek krwi, z niewielkimi objawami klinicznymi.

W grupie A 9 pacjentów zostało wyleczonych, troje zmarło. Pacjent, który zmarł w 3 dobie, miał najwyższe stężenia chlorfenwinfosu w surowicy, u niego hemoperfuzja była wy-

konywana dwukrotnie. Pozostałych dwoje zmarłych miało również bardzo wysokie stężenia związków w surowicy, stężenia uznawane powszechnie za śmiertelne. Mężczyzna zatruty fenitrotonem zmarł w 7 dobie z powodu niewydolności krążenia i zapalenia płuc. Kobieta zatruta trichlorfonem odzyskała przytomność wkrótce po zabiegu, stan kliniczny uległ wyraźnej poprawie. Zmarła z powodu powikłania w postaci zawału prawej półkuli mózgu.

W tabeli 5.4 przedstawiono wyniki badania stężeń związków fosforoorganicznych w materiale sekcyjnym u dwóch zmarłych pacjentów, wykonane w Zakładzie Medycyny Sądowej AM w Krakowie.

TABELA 5.4 STĘŻENIA CHLORFENWINFOSU I FENITROTIONU W MATERIALE SEKCYJNYM

Narządy	S t ę ż e n i a	
	chlorfenwinfosu ($\mu\text{g/ml}$) (pacjent 5.3)	fenitrotonu ($\mu\text{g/ml}$) (pacjent 5.13)
krew sekcyjna	15.0	14.8
wątroba	10.4	0.5
mózg	4.3	5.9
nerka	--	12.5

Najwyższe stężenia chlorfenwinfosu stwierdzono we krwi sekcyjnej i wątrobie, pacjent zmarł w 3 dobie. W przypadku zatrucia fenitrotonem, zgon nastąpił w 7 dobie, najwyższe stężenia związku były we krwi sekcyjnej i w nerce.

Tabela 5.5 przedstawia charakterystykę pacjentów leczonych tylko metodami konwencjonalnymi - grupa B.

W grupie tej było 13 zatrutych, w wieku 21 do 61 lat (mediana 39 lat). Zatruci byli różnymi związkami, siedmiu - pochodnymi kwasu fosforowego (chlorfenwinfos, bromfenwinfos), jeden - pochodną kwasu ditiofosforowego (malation), pięciu pacjentów zatręło się pochodną kwasu tionofosforowego (fenitroton).

W 8 przypadkach było to zatrucie samobójcze, u pozostałych chorych przypadkowe. Obecność etanolu we krwi w chwili przyjęcia do Kliniki stwierdzono u 5 zatrutych.

Aktywność AChE była nieoznaczalna (0 IU) u 4 chorych, u pozostałych bardzo niska - od 120 do 600 IU, tylko u jednego zatrutego wynosiła 1 750 IU.

Wszyscy pacjenci byli w III⁰ ciężkości zatrucia, wszyscy byli nieprzytomni, 4 w II⁰, 4 w III⁰ i 5 w IV⁰ śpiączki wg Matthew. Intubacja dotchawicza i sztuczna wentylacja były konieczne u wszystkich chorych zatrutych.

W tabeli 5.6 przedstawiono dalszy przebieg zatrucia u chorych z grupy B.

Tylko u jednego pacjenta tej grupy nie wystąpiły powikłania zatrucia. U wszystkich pozostałych rozpoznano powikłania ze strony układu oddechowego - zapalenie płuc, ropnie płuc, a także we wczesnym okresie zatrucia krwawienie z przewodu pokarmowego. W okresie późniejszym zatrucia u dwóch chorych wystąpiły powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego - porażenie połowicze i zespół psychoorganiczny.

Tylko 4 pacjentów zostało wyleczonych, pozostali zmarli w 3 do 61 dni od momentu zatrucia.

TABELA 5.6 PRZEBIEG KLINICZNY ZATRUCIA U PACJENTÓW
LECZONYCH METODAMI KONWENCJONALNYMI

L.p.	Powikłania zatrucia		Zejsście
	wczesne	późne	
1.	-	-	wyleczony
2.	zapalenie płuc	-	wyleczony
3.	zapalenie płuc, krwa- wienie z p. pokarmowego	-	wyleczony
4.	zapalenie płuc	-	zgon w 8 dobie
5.	zapalenie płuc, ro- pnie płuc	-	zgon w 10 dobie
6.	zapalenie płuc, ro- pnie płuc	-	zgon w 29 dobie
7.	zapalenie płuc, ro- pień płuca	-	wyleczony
8.	zapalenie płuc, ro- pnie płuc	porażenie połowicze	zgon w 25 dobie
9.	zapalenie płuc, wstrząs	-	zgon w 3 dobie
10.	zapalenie płuc	-	zgon w 8 dobie
11.	zapalenie płuc, ro- pnie płuc	zespół psycho- organicz.	zgon w 61 dobie
12.	zapalenie płuc	-	zgon w 7 dobie
13.	zapalenie płuc	-	zgon w 3 dobie

W tabeli 5.7 zebrano wybrane parametry eliminacji uzyskane w czasie zabiegów hemoperfuzji.

Stężenia związków w surowicy krwi zatrutych pacjentów w chwili rozpoczęcia hemoperfuzji były różne i wahały się od 23 000 ng/ml dla chlorfenwinfosu do 1.5 ng/ml w przypadku dichlorfosu. U 4 pacjentów stężenia związków wzrosły po zabiegu. Współczynniki ekstrakcji dla poszczególnych związków były niskie, od 0.12 do 0.40 dla chlorfenwinfosu, dla pozostałych były w granicach 0.16 - 0.36, a jedynie dla dimetoatu i formotionu wyraźnie wyższe, odpowiednio 0.73 i 0.76.

Klirensy hemoperfuzji również nie osiągnęły wysokich wartości, tylko dla dimetoatu i formotionu były wyraźnie wyższe. Ilości usuniętych związków również były niewielkie.

W tych przypadkach, w których dysponowano pełnymi danymi wyliczono okresy półtrwania. Okres półtrwania chlorfenwinfosu badany przed lub po zabiegu wynosił od 7.4 do 8.7 godziny, a w czasie hemoperfuzji wahał się od 1.3 do 6.8 godziny. Dla pozostałych związków, z wyjątkiem malationu, okresy półtrwania były również krótkie, ulegały skróceniu w czasie hemoperfuzji.

Stężenia dimetoatu w czasie hemoperfuzji przedstawia rycina 5.1.

Porównanie obu badanych grup obrazuje tabela 5.8.

Porównano następujące parametry: wiek zatrutych, czas trwania śpiączki toksycznej, czas trwania intubacji i tracheostomii, sztucznej wentylacji oraz łączną dawkę atropiny podaną w czasie leczenia.

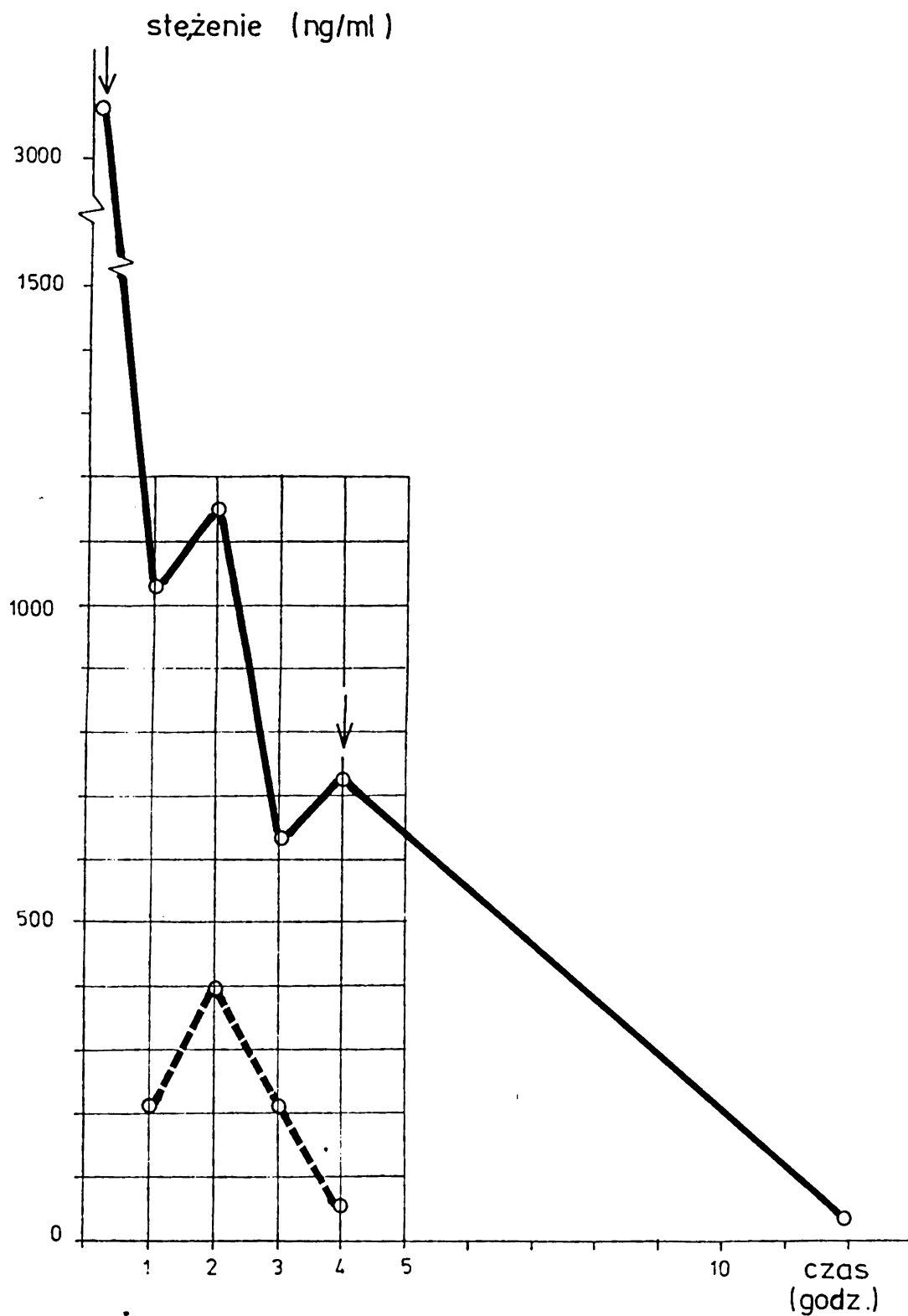
Obie badane grupy nie różnią się wiekiem zatrutych pacjentów. Czas trwania śpiączki toksycznej w grupie A - cho-

TABELA 5.7 WYBRANE PARAMETRY ELIMINACJI W CZASIE HEMOPERFUZJI U PACJENTÓW
ZATRUTYCH ZWIĄZKAMI FOSFOROORGANICZNYMI

L.p.	Eliminowany związek	Stężenie związku w surowicy (ng/ml)		Średni współczynnik ekstrakcji	Średni klirens (ml/min)	Okres półtrwania (godz)			Ilość usuniętego związku (mg)
		początek	koniec			przed	w czasie	po	
5.1	chlorfenwinfos	15	10	0.34	68	3.4	6.8	-	0.4
5.2	chlorfenwinfos	2.5	-	-	-	-	-	-	-
5.3	chlorfenwinfos	23 000	25 400	0.16	40	-	-	8.4	305.0
		10 800	4 200	0.12	30	8.4	4.6	-	54.0
5.4	chlorfenwinfos	244	135	0.30	74	-	4.6	8.7	3.4
5.5	chlorfenwinfos	14 400	6 300	0.40	52	-	3.4	8.5	140.0
5.6	chlorfenwinfos	1 480	155	0.32	62	7.4	1.3	-	8.2
5.7	dichlorfos	1.5	2.7	0.36	68	-	-	-	0.04
5.8	formotion	3 050	400	0.76	151	-	1.4	3.8	53.2
5.9	dimetoat	3 080	730	0.73	153	-	1.9	2.6	45.3
5.10	fozalon	124	142	0.19	40	3.3	-	5.9	1.4
5.11	malation	688	402	0.16	31	21.0	5.1	-	3.8
5.12	trichlorfon	527	2 545	0.33	65	-	-	-	26.0
5.13	fenitroton	10 790	6 050	0.21	43	-	4.8	-	71.0

TABELA 5.8 PORÓWNIANIE BADANYCH GRUP PACJENTÓW

Porównywane parametry	Grupa A				Grupa B				P
	N	min	max	med	N	min	max	med	
Wiek (lata)	13	12	60	38	13	21	61	39	NS
Czas trwania spiączki toksycznej (godz)	13	6	168	30	13	4	667	173	P < 0.01
Czas trwania intubacji i tracheostomii (godz)	13	0	960	69	13	13	1464	143	NS
Czas trwania sztucznej wentylacji (godz)	13	0	830	56	13	4	1454	136	NS
Łączna dawka siarczanu atropiny (mg)	13	20	8245	100	13	16	20713	1920	P < 0.05



RYCINA 5.1 STĘŻENIE DIMETOATU W SUROWICY W CZASIE I PO HEMO-PERFUZJI (PACJENT 5.9)

(STRZAŁKI WSKAZUJĄ POCZĄTEK I KONIEC ZABIEGU)

○—○ STĘŻENIA PRZED KOLUMNĄ

○-----○ STĘŻENIA ZA KOLUMNĄ

rych leczonych hemoperfuzją, wynosił od 6 do 168 godzin (mediana 30), a w grupie B - od 4 do 667 godzin (mediana 173). Wartości te wykazują istotną statystycznie różnicę, znamienne krótszy był czas trwania śpiączki toksycznej w grupie A.

Czas trwania intubacji dotchawiczej i tracheostomii wynosił w grupie A od 0 do 960 godzin (mediana 69), a w grupie B wahał się od 13 do 1 464 godzin (mediana 143). Wartości te nie wykazują istotnej statystycznie różnicy, podobnie jak czas trwania sztucznej wentylacji w obu badanych grupach. Należy jednak zwrócić uwagę, że był on wyraźnie dłuższy w grupie B.

Porównując łączną dawkę atropiny podaną pacjentom w czasie leczenia stwierdzono, że była ona istotnie statystycznie niższa w grupie A.

W tabeli 5.9 zestawiono liczbę powikłań i zgonów w badanych grupach.

TABELA 5.9 PORÓWNANIE LICZBY POWIKŁAŃ I ZGONÓW W OBU GRUPACH

Porównywane parametry	G r u p a		
	A	B	p
Liczba pacjentów ogółem	13	13	-
Liczba pacjentów z powikłaniami	5	12	p < 0.05
Liczba zgonów	3	9	p < 0.05

Liczba pacjentów z powikłaniami w grupie A była mniejsza niż w grupie B, różnica ta jest istotna statystycznie. W grupie A zmarło 3 pacjentów, w grupie B - 9, i w tym przypadku różnica jest znamieną statystycznie.

5.2.5 DYSKUSJA

Jak już wspominałam, ostre zatrucia związkami fosforoorganicznymi, szczególnie doustne, są nadal problemem terapeutycznym w toksykologii klinicznej. Stosowane metody lecznicze nie zawsze są skuteczne w ciężkich zatruciach. Dostępne swoiste odtrutki, oksymy, nie są związkami, które w pełni przywracają prawidłowe funkcjonowanie cholinesteraz, ograniczony jest dostęp tych związków do ośrodkowego układu nerwowego. Nie są one także pozbawione działań ubocznych. Stąd wiele badań naukowych i prób znalezienia odtrutki skuteczniejszej (30, 89, 130).

W zatruciach doustnych ilość przyjętego jednorazowo związku fosforoorganicznego jest bardzo duża, stąd celowe wydaje się zastosowanie hemoperfuzji, celem eliminacji tego "nadmiaru" trucizny, która pozostaje po związaniu się jej z wszystkimi cholinesterazami. Ze względu na dużą różnorodność związków fosforoorganicznych, różną ich budowę chemiczną trudno jest jednoznacznie ocenić skuteczność metod pozaustrojowej eliminacji.

Wskazaniem do wykonania hemoperfuzji był ciężki stan chorego - pacjent będący w III^o ciężkości zatrucia wg skali opracowanej w Klinice. Zabiegi wykonywano tak szybko, jak było to możliwe po przyjęciu chorego do Kliniki.

U wszystkich zatrutych stosowano pełne leczenie za-

chownicze, które polegało na wykonaniu płukania żołądka, podaniu węgla aktywowanego, solnych środków przeczyszczających i parafiny, aby zapobiec dalszemu wchłanianiu trucizny z przewodu pokarmowego. Pacjenci byli leczeni zgodnie z zasadami intensywnej terapii, wykonywano intubację dotchawiczą, w razie potrzeby tracheostomię, prowadzono sztuczną wentylację z możliwością stosowania dodatniego ciśnienia w fazie wydechowej, tlenoterapię, monitorowano układ krążenia, wyrównywano bilans elektrolitowo - wodny, oceniano funkcję innych narządów.

Podawano atropinę w dawkach zależnych od stanu klinicznego, do objawów atropinizacji, kierując się nasileniem wydzielania w drzewie oskrzelowym.

Toksobidinę (obidoksym) stosowano kontrolując stan kliniczny pacjenta i aktywność AChE. Jeśli obserwowano wzrost aktywności AChE, to kontynuowano leczenia, jeśli brak było wzrostu, to nie podawano następnych dawek leku.

Analizując skuteczność hemoperfuzji tylko z punktu widzenia toksykokinetycznego, należałoby stwierdzić, że jest to metoda nieefektywna w usuwaniu związków fosforoorganicznych z ustroju. Wartości współczynników ekstrakcji i klirensu hemoperfuzji są prawie we wszystkich przypadkach bardzo niskie, odzyskane ilości substancji toksycznej są niewielkie, stanowią tylko ułamek domniemanej dawki przyjętej.

Jedynie w przypadkach zatruc pochodnymi kwasu di-tiofosforowego są wyższe. Porównując uzyskane wyniki z danymi z piśmiennictwa, można zauważyć, że dane odnośnie dimetoatu są porównywalne (79, 97).

Obliczone okresy półtrwania dla niektórych związków

są stosunkowo krótkie, ulegały niewielkiemu skróceniu w czasie hemoperfuzji. W oparciu o zebrany materiał nie podejmowano próby wyliczenia objętości dystrybucji tych trucizn, ponieważ brak było pewnych danych o przyjętej dawce, nie badano stężenia trucizn w popłuczynach żołądkowych i wydalonych z moczem. Jak wynika z dostępnych informacji, wartości objętości dystrybucji dla związków fosforoorganicznych są bardzo wysokie, np. dla dimetoatu wynosi ona około 30 l/kg. Świadczy to o tym, że związki te bardzo szybko dostają się do tkanek, a we krwi znajduje się niewielka ich część (79, 165).

Pewnym potwierdzeniem tego w prezentowanym materiale, może być fakt obniżania się stężenia związków w surowicy w stosunkowo krótkim czasie, zanim zostało wdrożone leczenie eliminacyjne, okres półtrwania wynosił 7 - 8 godzin. W czasie zabiegów hemoperfuzji obserwowano narastanie stężeń trucizn w kolejnych próbach krwi, co może przemawiać za tym, że ich dystrybucja z tkanek do krwi jest stosunkowo szybka i łatwa. Przy wysokich stężeniach trucizn we krwi obserwowano saturację kolumn po 2 - 3 godzinach zabiegu. U 4 pacjentów stężenia związków we krwi były wyższe po zabiegu niż przed zabiegiem.

Dość istotnym problemem jest szybkie wykonywanie badań toksykologicznych, wyniki tych badań pozwoliłyby na ocenę skuteczności hemoperfuzji już w trakcie zabiegu lub bezpośrednio po nim. Niestety, w żadnym z prezentowanych przypadków niemożliwe było wykonanie badań ilościowych w czasie, przed czy bezpośrednio po zabiegu. Wyniki, ze względu na metodykę i trudny dostęp do odpowiedniej aparatury były znane najczęściej dopiero po kilku dniach od wykonania za-

biegu, gdy w zasadzie były one już nieaktualne z klinicznego punktu widzenia. Należy jednak podkreślić, że tylko dzięki uprzejmości współpracujących z Kliniką jednostek udało się w ogóle takie badania wykonać.

Dowodem przeczącym stwierdzeniu, że związki fosforoorganiczne szybko znikają z krwi, mogą być wyniki badań toksykologicznych materiału sekcyjnego dwóch zmarłych pacjentów wskazujące, że trucizny te są długo obecne w krążeniu w stanie niezmienionym. We krwi sekcyjnej chorego, który zmarł w 7 dobie od momentu zatrucia, stwierdzono 14.8 $\mu\text{g/ml}$ fenitrotonu, czyli więcej niż w chwili przyjęcia, czy po hemoperfuzji.

Podobnie było w przypadku chorego zatrutego chlorfenwinfossem. We krwi sekcyjnej stężenie chlorfenwinfosu wynosiło 15.0 $\mu\text{g/ml}$ i było wyższe niż stwierdzone po zabiegu.

Jak wiadomo, związki fosforoorganiczne bardzo dobrze rozpuszczają się w tłuszczach. Tkanka tłuszczowa staje się więc magazynem tych związków, z którego są uwalniane powoli z powrotem do krwi i wywołują ciągłe toksyczne działanie. Takie stwierdzenie mogą potwierdzać dane z krakowskiego Zakładu Medycyny Sądowej (nie publikowane), z których wynika, że po śmierci zatrutego najwyższe stężenia związków fosforoorganicznych były w tkance tłuszczowej, tym wyższe im później od chwili zatrucia następował zgon. Taką samą opinię wyraził w swojej pracy Morgade (92). Niestety, u naszych zmarłych nie były wykonane badania toksykologiczne tkanki tłuszczowej.

Poddając ocenie skuteczność hemoperfuzji w zatruciach związkami fosforoorganicznymi z punktu widzenia klinicznego można stwierdzić, że w grupie chorych, u których wyko-

nano hemoperfuzję (grupa A) istotnie krótszy był czas trwania śpiączki toksycznej oraz łączna dawka zastosowanej atropiny. Wyraźnie krótszy był także czas trwania intubacji i sztucznej wentylacji.

Tylko u 5 chorych wystąpiły powikłania zatrucia w postaci zapalenie płuc. Objawy chorobowe były jednak stwierdzone jeszcze przed rozpoczęciem zabiegów, często wynikały z niewłaściwego postępowania z chorymi, przed przyjęciem do Kliniki. U wszystkich wyleczonych chorych uzyskano poprawę w krótkim czasie po zakończeniu leczenia zabiegowego. W grupie tej zmarło troje pacjentów.

W grupie B tylko u jednego chorego nie wystąpiły powikłania zatrucia, zmarło natomiast 9 pacjentów.

Różnice w liczbie powikłań i zgonów między badanymi grupami są istotne statystycznie.

Analizując trzy przypadki zgonów w grupie A należy zauważyć, że pacjent zatruty chlorfenwinfossem przyjął tak dużą ilość trucizny, że prawdopodobnie tylko ciągła eliminacja wysoce wydajnymi metodami mogłaby zapobiec zejściu śmiertelnemu. U chorego, który zatrzał się fenitrotonem również stwierdzano wysokie stężenia tego związku we krwi. Nie oznaczano jego aktywnego metabolitu - pochodnej tlenowej, co prawdopodobnie jeszcze wyraźniej podkreśliłoby fakt zażycia dużej ilości trucizny. W czasie hemoperfuzji u tego chorego nie uzyskano wyraźnego obniżenia stężenia fenitrotonu w surowicy.

Chora zatruta trichlorfonem zmarła w 40 dobie od zatrucia z powodu zawału prawej półkuli mózgu, będącego najprawdopodobniej wynikiem powikłania trwającej od wielu lat

choroby nadciśnieniowej. Po zabiegu hemoperfuzji stan chorej wyraźnie poprawił się, odzyskała przytomność, utrzymywano rurkę tracheostomijną celem ułatwienia toalety dróg oddechowych. Można więc przyjąć, że chora została wyleczona z zatrucia. Do wystąpienia objawów zawału mózgu doszło w 22 dobie od zatrucia.

Publikowane przez nas poprzednio doniesienia (52, 107) oparte były na mniejszym materiale, stąd pewne różnice w uzyskanych wynikach. Należy jednak podkreślić, że idea eliminacji wchłoniętej trucizny - w tym przypadku związków fosforoorganicznych - jest słuszna, związki te spełniają jedno z kryteriów stosowania metod pozaustrojowej eliminacji - długo krążą we krwi. Jakkolwiek uzyskane parametry eliminacji dla kolumn węglowych są niskie i nie mogą być przekonującym dowodem skutecznej eliminacji, to stwierdzone istotne różnice w przebiegu klinicznym zatruc przemawiają za tym, aby te metody stosować. W prezentowanym materiale zastosowano tylko jeden rodzaj kolumn węglowych. Zastosowanie kolumn żywicznych daje korzystniejsze parametry eliminacji, co podkreśla wielu autorów (62, 79, 91, 97, 119).

Ponadto wydaje się, że ze względu na łatwą dystrybucję związków z tkanek, wskazane byłoby wykonywanie kilku zabiegów kolejno, aby w istotny sposób obniżyć ich poziom w kompartmentach tkankowych.

Próbowano także odpowiedzieć na pytanie, czy hemoperfuzja zapobiega występowaniu późnych powikłań. Pomimo wykonania hemoperfuzji u 7 chorych, u których wykonano badanie tomograficzne mózgu, stwierdzono w różnym stopniu zaawansowania uogólniony zanik mózgu. Wszyscy oni jednak byli prze-

wlekłymi alkoholikami. Tak więc niemożliwym było udzielenie odpowiedzi na pytanie, czy wykonanie hemoperfuzji zapobiega występowaniu późnych powikłań zatruc związkami fosforoorganicznymi.

Tylko u jednego pacjenta wystąpiły powikłania hemoperfuzji, po zabiegu obniżył się poziom płytek krwi, pojawiły się wybroczyny na skórze. Objawy te ustąpiły po przetoczeniu masy płytkowej.

5.2.6 WNIOSKI

1. W ocenie skuteczności hemoperfuzji w zatruciach związkami fosforoorganicznymi należy uwzględnić nie tylko parametry eliminacji, ale także stan kliniczny pacjentów i przebieg zatrucia.

2. Zastosowanie kolumn węglowych nie wskazuje na ich wystarczającą zdolność adsorpcji, dlatego celowym wydaje się stosowanie w tych zatruciach kolumn żywicznych oraz dalsze badania nad znalezieniem nowych adsorbentów.

3. Jednorazowy zabieg hemoperfuzji jest niewystarczający do usunięcia tak dużej ilości krążącej trucizny, dlatego właściwym będzie wykonywanie kolejno kilku zabiegów.

4. Podejmowanie decyzji o wykonaniu kolejnego zabiegu u tego samego chorego powinno być dokonywane w oparciu o wyniki badań toksykologicznych. Pozwoliłoby to także na opracowanie pełnej toksykokinetyki tych związków.

5.3 KARBAMINIANY

5.3.1 OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA

Karbaminiany są grupą pestycydów stosowanych obok związków fosforoorganicznych jako insektycydy. Karbaminiany znajdują także zastosowanie jako herbicydy i fungicydy (131).

5.3.1.1 Budowa chemiczna i właściwości fizykochemiczne

Karbaminiany, zwane także uretanami, są estrami kwasu karbaminowego. Są to najczęściej substancje krystaliczne lub ciecze o charakterystycznym zapachu, trudno rozpuszczalne lub nierozpuszczalne w wodzie, dobrze rozpuszczają się w rozpuszczalnikach organicznych. Większość z nich nie kumuluje się w środowisku, ponieważ ulegają szybkiemu rozpadowi. Niektóre (np. aldicarb) kumulują się w roślinach i jadalnych owocach, opisywano przypadki zatruc przez spożycie owoców (30, 131).

5.3.1.2 Toksyczność, drogi wchłaniania, metabolizm

Toksyczność karbaminianów jest zależna od ich budowy. Preparaty owadobójcze zawierają często poza karbaminianem inne związki toksyczne, takie jak insektycydy z grupy pochodnych wielochlorowych oraz rozpuszczalniki organiczne jako nośniki. Karbaminiany są łatwo absorbowane z przewodu pokarmowego, przez skórę oraz drogi oddechowe, przy czym absorpcja drogą inhalacyjną jest zależna od prężności par danego związku (30, 89).

W ustroju człowieka większość karbaminianów ulega hydroksylacji, hydrolizie lub sprzęganiu w wątrobie, a następnie jest wydalana z moczem (30, 89).

5.3.1.3 Mechanizm działania

Mechanizm działania toksycznego karbaminianów jest podobny do działania związków fosforoorganicznych. Zahamowanie aktywności cholinesteraz związane jest z karbamyłacją centrum esterazowego enzymu, analogicznie do fosforylacji wywołanej przez związki fosforoorganiczne. Karbaminiany mają jednak krótszy okres działania i są mniej toksyczne niż związki fosforoorganiczne. Są one odwracalnymi inhibitorami cholinesteraz, ponieważ grupa karbaminianowa, która wiąże się z AChE może być odszczepiona, chociaż znacznie wolniej niż grupa acetylowa acetylocholiny. Karbamyłacja AChE powoduje nagromadzenie się acetylocholiny w synapsach cholinergicznym. Spontaniczna hydroliza kompleksu karbaminian-AChE prowadzi do dość szybkiego ustępowania objawów zatrucia. W odróżnieniu od związków fosforoorganicznych, karbaminiany trudno przenikają przez barierę krew - płyn mózgowo-rdzeniowy i dlatego nasilenie objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego jest mniejsze (6, 30, 45, 89).

5.3.1.4 Obraz kliniczny

Objawy ostrego zatrucia karbaminianami są takie same jak w zatruciach związkami fosforoorganicznymi, są efektem nagromadzenia acetylocholiny w synapsach w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Powszechnie uważa się, że tylko objawy muskarynowe i nikotynowe są podobne do tych,

występujących w zatruciach związkami fosforoorganicznymi, natomiast objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego są znacznie mniej wyrażone (6, 30, 45, 89).

Własne doświadczenia kliniczne pozwalają mi stwierdzić, że obraz kliniczny ciężkiego, ostrego doustnego zatrucia karbaminianami, dotyczy to zarówno objawów wczesnych jak i późnych powikłań, niewiele różni się od obrazu zatrucia związkami fosforoorganicznymi.

W zatruciach lekkich objawy rozwijają się w ciągu kilku minut do dwóch godzin, trwają znacznie krócej niż w zatruciach związkami fosforoorganicznymi, aktywność cholinesteraz szybko powraca do normy, w przeciągu kilku dni (30, 45, 89).

5.3.1.5 Postępowanie lecznicze

Tak jak w większości ostrych zatruc, postępowanie lecznicze w zatruciach karbaminianami polega przede wszystkim na podtrzymaniu funkcji układu oddechowego i krążeniowego, zgodnie z zasadami intensywnej terapii. Koniecznym jest przerwanie dalszego wchłaniania trucizny wg ogólnie przyjętych zasad. Antagonistą farmakologicznym jest atropina. Zasady jej stosowania są podobne jak w zatruciach związkami fosforoorganicznymi; podaje się atropinę w takiej dawce, aby szybko uzyskać objawy atropinizacji. Stosowanie oksymów w zatruciach karbaminianami jest dyskusyjne. Nie należy ich stosować, ponieważ mogą one utrwalić kompleks enzym - inhibitor. Wg innych doświadczeń należy podawać oksymy, kontrolując zachowanie się AChE (6, 30, 37, 45, 89, 113, 117, 170).

5.3.2 CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

Przyjmuje się powszechnie, że zatrucia karbaminianami mają łagodny przebieg i nie stanowią większego problemu leczniczego.

Jednak własne obserwacje kliniczne wskazują, że w wyniku zażycia dużej dawki trucizny w krótkim czasie, jak to ma miejsce w zamachach samobójczych, przebieg zatruc karbaminianami może być bardzo ciężki, a współistnienie innych schorzeń, szczególnie układu oddechowego, uniemożliwia stosowanie atropiny w adekwatnej do zapotrzebowania dawce.

Dlatego w przypadkach ciężkich doustnych zatruc karbaminianami, w leczeniu których niemożliwe było stosowanie atropiny w odpowiedniej dawce, lub gdy nie uzyskano poprawy mimo stosowanego leczenia, podjęto decyzję o wykonaniu zabiegu pozaustrojowej eliminacji trucizny - hemoperfuzji.

Celem opracowania jest ocena wpływu tego sposobu leczenia na przebieg zatruc karbaminianami. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o przydatności hemoperfuzji w leczeniu zatruc karbaminianami.

5.3.3 MATERIAŁ I METODYKA

Oceniono przebieg zatruc u pięciu pacjentów zatrutych karbaminianami, 4 pacjentów było zatrutych propoksurem, 1 pacjentka karbofuranem. U wszystkich pacjentów stosowano leczenie wg zasad intensywnej terapii, wykonano płukanie żołądka, podawano węgiel aktywowany, środki przeczyszczające, stosowano atropinę. Stan kliniczny pacjentów oceniano wg skali ciężkości zatrucia, cytowanej w rozdziale 5.2.3. Wszyscy pacjenci byli w III^o ciężkości zatrucia.

Decyzja o wykonaniu hemoperfuzji była podejmowana z powodu braku poprawy stanu klinicznego pacjenta lub pogarszania się stanu mimo stosowanego leczenia.

Zabiegi hemoperfuzji wykonano przy użyciu kolumn węglowych "Adsorba 300 C" firmy Gambro. Przed zabiegiem i w czasie zabiegu pobierano próby krwi do badań, oznaczano stężenia karbaminianów w surowicy. W oparciu o uzyskane wyniki wyliczono parametry eliminacji, korzystając z wzorów podanych w rozdziale 1.4.2.

Oceną skuteczności leczenia z zastosowaniem hemoperfuzji był dalszy przebieg kliniczny zatrucia, liczba powikłań oraz zgonów.

5.3.4. WYNIKI

Charakterystykę zatrutych pacjentów przedstawia tabela 5.10.

W omawianej grupie było 4 mężczyzn i jedna kobieta, wiek pacjentów wahał się od 18 do 57 lat, średnia - 33 lata. Trzech pacjentów było zatrutych "Propotoxem M", jest to związek, który zawiera oprócz karbaminianu - 7.5% propoksuru, metoksychlor i solwent-naftę jako rozpuszczalnik. Jeden chory był zatruty preparatem "Prometen", składającym się w 7% z propoksuru oraz metoksychloru, endosulfanu i ksylenu jako rozpuszczalnika. Pacjentka była zatruta "Furadanem 5G", zawierającym jako substancję czynną 5% karbofuranu.

W 4 przypadkach były to zatrucia samobójcze, jedno omyłkowe. Wszyscy pacjenci w chwili przyjęcia byli w III⁰ ciężkości zatrucia, czterech było nieprzytomnych, wymagali stosowania sztucznej wentylacji. Jeden z pacjentów, leczony

TABELA 5.10 CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW ZATRUTYCH KARBAMINIANAMI

L.p.	Pacjent płeć wiek	Karbaminian (preparat)	Rodzaj zatrucia	Aktywność AChE (IU)	Stopień śpiączki (Matthew)	Czas od przyjęcia do HP (godz)	Wskazania kliniczne do HP
5.14	K.J. M 30	Propoksur (Propotox M)	samob.	0	IV	20	brak poprawy
5.15	Ś.W. M 57	Propoksur (Propotox M)	przyp.	0	I	8	Pogorszenie nie toleran- cja atropiny
5.16	Z.M. M 29	Propoksur (Propotox M)	samob.	1100	II	12	brak poprawy nie toleran- cja atropiny
5.17	C.C. M 30	Propoksur (Prometen)	samob.	128	IV	6	brak poprawy
5.18	D.E. K 18	karbofuran (Furadan 5G)	samob.	0	III	41	pogorszenie nie toleran- cja atropiny

już w szpitalu rejonowym, w chwili przyjęcia do Kliniki był przymoczony, wydolny oddechowo. Aktywność AChE wynosiła 0 IU u trzech pacjentów, tylko u jednego była stosunkowo wysoka, wynosiła 1 100 IU.

Wskazaniem do hemoperfuzji były następujące kryteria kliniczne: brak poprawy mimo stosowanego leczenia, pogorszenie się stanu klinicznego - narastanie niewydolności oddechowej, nietolerancja atropiny.

Zabiegi hemoperfuzji wykonano w 6 do 41 godzin od momentu przyjęcia do Kliniki.

W tabeli 5.11 przedstawiono przebieg zatrucia u omawianych chorych. Stan trzech chorych po wykonaniu zabiegu szybko uległ poprawie, odzyskali przytomność bezpośrednio po hemoperfuzji lub w kilka godzin później. U dwóch pacjentów intubacja dotchawicza i sztuczna wentylacja były konieczne jeszcze przez kilkanaście godzin po zabiegu, trzeci - zaintubowany przed rozpoczęciem hemoperfuzji, mógł być rozintubowany po zabiegu. Nie było konieczne podawanie atropiny po hemoperfuzji.

U dwojga pacjentów (5.17 i 5.18) nie uzyskano tak znamiennej poprawy. Stan pacjenta zatrutego "Propotoxem M" nie uległ poprawie mimo wykonania zabiegu, konieczne było stosowanie sztucznej wentylacji przez 408 godzin, przytomność odzyskał po 120 godzinach od chwili przyjęcia. Należy jednak wyjaśnić, że u tego chorego stwierdzono objawy zachłystowego zapalenia płuc już w momencie przyjęcia do Kliniki.

Stan kliniczny chorej zatrutej "Furadanem" uległ po-

TABELA 5.11 PRZEBIEG KLINICZNY ZATRUCIA U PACJENTÓW ZATRUTYCH KARBAMINIANAMI

L.P.	Czas trwania spięczki- intubacji (godz)	38	22	-	-	uzm	Wynik badania CT głowy
				zatrucia wczesne	zatrucia późne		
5.14	16	38	22	-	-	-	uzm wyleczony
5.15	12	4	-	-	-	-	* wyleczony
5.16	16	13	13	-	-	-	uzm wyleczony
5.17	120	504	408	zapalenie płuc	zespół psychoro- organicz. toksycz. uszkodz. wątroby	-	* wyleczony
5.18	10+24	10+95	7+80	-	-	-	uzm wyleczona

Objasnienia:

* - niebadano

- - nieobecne

UZM - uogólniony zanik mózgu

czątkowo poprawie w wyniku stosowanego leczenia zachowawczego, odzyskała przytomność po 10 godzinach od chwili przyjęcia, została rozintubowana. W ciągu następnej doby stan jej uległ pogorszeniu, konieczna była intubacja dotchawicza i prowadzenie sztucznej wentylacji. Wystąpiły zaburzenia świadomości, aż do śpiączki, narastały objawy pobudzenia układu parasympatycznego. Podawanie atropiny wywoływało zaburzenia hemodynamiczne. Po wykonaniu hemoperfuzji stan chorej uległ poprawie, w następnej dobie odzyskała przytomność, konieczne było stosowanie sztucznej wentylacji przez 3 doby.

Tylko u jednego pacjenta wystąpiły powikłania wczesne zatrucia w postaci zachyłstowego zapalenia płuc.

U trojga pacjentów wykonano badanie tomograficzne głowy, u wszystkich stwierdzono uogólniony zanik mózgu o różnym stopniu nasilenia, co u jednego z nich objawiało się cechami zespołu psychoorganicznego. U jednego z pacjentów rozpoznano toksyczne uszkodzenie wątroby.

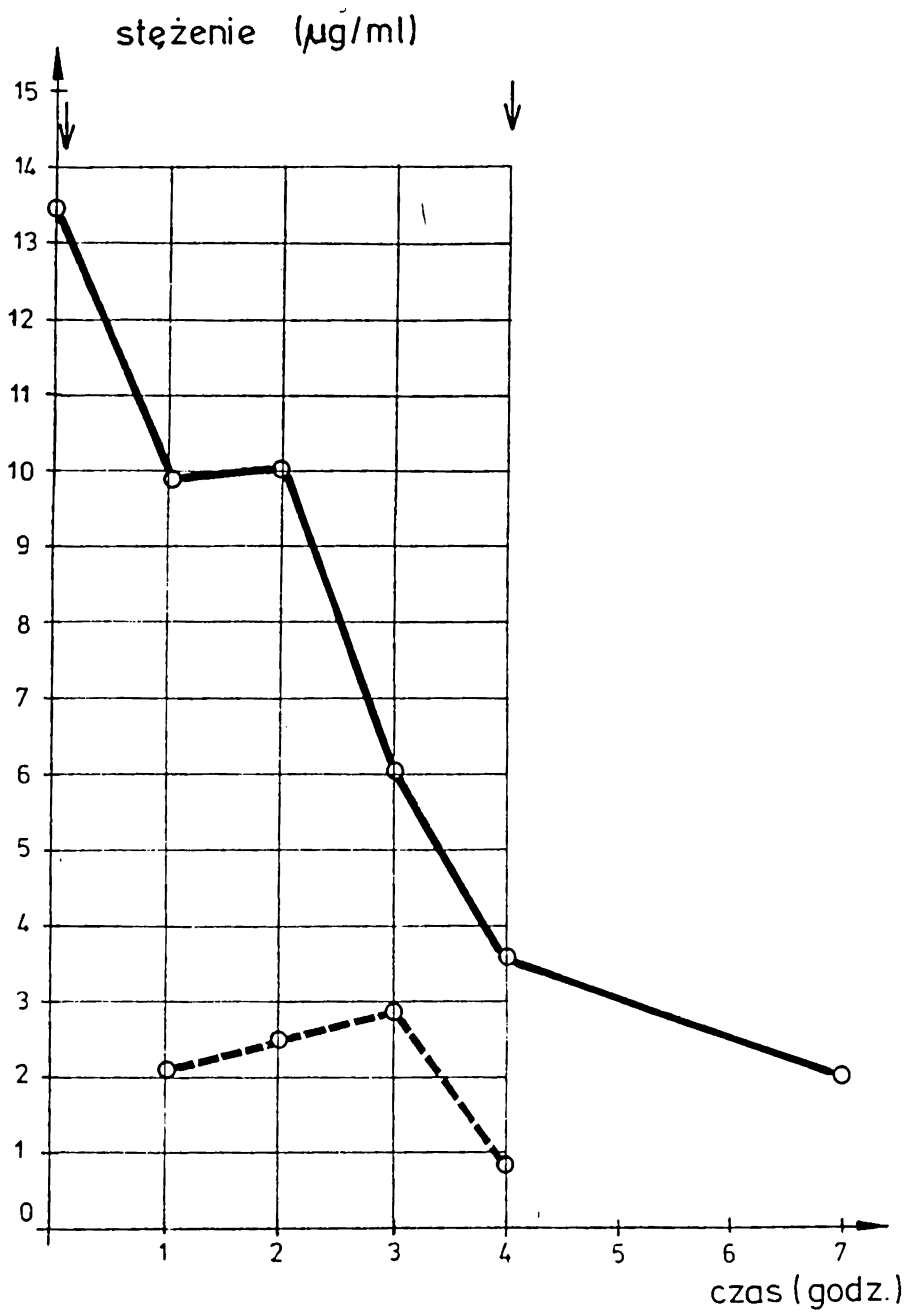
U żadnego z pacjentów nie wystąpiły powikłania hemoperfuzji. Wszyscy chorzy zostali wyleczeni.

Tabela 5.12 przedstawia parametry eliminacji uzyskane w czasie zabiegów hemoperfuzji u pięciu pacjentów zatrutych karbaminianami.

We wszystkich przypadkach stężenia karbaminianów w surowicy obniżyły się po wykonaniu zabiegu. Dla propoksuru uzyskano wysokie wartości współczynników ekstrakcji i wysokie klirensy hemoperfuzji - odpowiednio od 0.60 do 0.78 i 126 do 164 ml/min., odzyskano od 48 do 342 mg propoksuru. Nie obserwowano w czasie zabiegów saturacji kolumn, mimo że pacjenci byli zatruci preparatami wieloskładnikowymi.

TABELA 5.12 WYBRANE PARAMETRY ELIMINACJI W CZASIE HEMOPERFUZJI U PACJENTÓW
ZATRUTYCH KARBAMINIANAMI

L.P.	Eliminowany karbaminian ($\mu\text{g/ml}$) początek koniec	Stężenie związku w surowicy ekstra- cji	Średni współcz. (mg)	Średni klirens (ml/min)	Ilość usuniętego związku (mg)
5.14	propoksur 3.0	1.5	0.60	126	96
5.15	propoksur 4.52	0.63	0.67	164	120
5.16	propoksur 3.63	0.24	0.78	157	48
5.17	propoksur 13.5	3.46	0.63	156	342
5.18	karbofuran 2.78	0.67	0.38	76	42



RYCINA 5.2 STĘŻENIA PROPOKSURU W SUROWICY W CZASIE I PO HEMOPERFUZJI (PACJENT 5.17)
 (STRZAŁKI WSKAZUJĄ POCZĄTEK I KONIEC ZABIEGU)

○—○ STĘŻENIE PRZED KOLUMNĄ
 ○-----○ STĘŻENIA ZA KOLUMNĄ

Niższe wartości parametrów eliminacji wyliczono dla karbofuranu, ale i w tym przypadku nastąpiło obniżenie stężenia w surowicy. Nie wyliczono parametrów toksykokinetycznych, ze względu na brak wystarczających danych.

Przebieg stężeń propoksuru przedstawia rycina 5.2.

5.3.5.DYSKUSJA

Ostre doustne zatrucia karbaminianami stanowią w niektórych przypadkach zagrożenie dla życia pacjenta, podobnie jak zatrucia związkami fosforoorganicznymi, mimo właściwego leczenia. Leczenie zatruc karbaminianami polega na stosowaniu zasad intensywnej terapii, usunięciu niewchłoniętej trucizny z przewodu pokarmowego, podawaniu atropiny we właściwej dawce. Niekiedy jednak podawanie atropiny w dawce, która znosi objawy muskarynowe, a szczególnie hipersekrecję w drogach oddechowych jest niemożliwe. U trojga z omawianych pacjentów wystąpiły objawy nietolerancji atropiny.

Warunkiem stosowania atropiny jest brak objawów niedotlenienia. U dwojga z leczonych pacjentów nietolerancja atropiny objawiała się występowaniem częstoskurczu nadkomorowego z towarzyszącymi objawami hemodynamicznymi, mimo stosowania tlenoterapii 100% tlenem. W badaniach równowagi kwasowo - zasadowej stwierdzano obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu, większe u pacjenta 57-letniego. U 18-letniej chorej wartości były zmienne, zależne od stopnia nasilenia objawów spastycznych oskrzeli.

Prawdopodobnie przyczyną stwierdzanych zaburzeń były schorzenia układu oddechowego. Pacjent 57-letni przebył przed wieloma laty gruźlicę płuc, stwierdzano u niego w badaniu radiologicznym klatki piersiowej zmiany marskie w płucu

lewym. 18-letnia chora od dzieciństwa była leczona z powodu przewlekłego spastycznego zapalenia oskrzeli.

U 29-letniego chorego, zatrutego propoksurem, po podaniu 10 mg atropiny wystąpiło znacznego stopnia pobudzenie psycho-ruchowe oraz hypertermia w granicach 40°C, bez cech pełnej atropinizacji, a odwrotnie - utrzymujących się objawach wzmożonego wydzielania w drogach oddechowych, wąskich źrenicach. Pacjent ten, jak wynikało z wywiadu, był nałogowym alkoholikiem.

W takich właśnie przypadkach, zastosowanie metod przyspieszających eliminację wchłoniętej trucizny ma duże znaczenie. W oparciu o przedstawione wyniki, można stwierdzić, że propoksur jest związkem, którego eliminacja jest przyspieszona w wyraźny sposób przy użyciu węglowych kolumn hemoperfuzyjnych. Uzyskane parametry eliminacji są wysokie, porównywalne z parametrami eliminacji leków, powszechnie uznawanych za dobrze eliminujące się.

Mniej korzystne parametry uzyskano dla karbofuranu, jednak nie jest możliwe uogólnienie, ponieważ analizowano tylko 1 przypadek.

U trzech chorych zatrutych propoksurem skutecznej eliminacji trucizny towarzyszyła wyraźna poprawa stanu klinicznego.

Mimo wyraźnego obniżenia stężenia propoksuru w surowicy i wysokich parametrów eliminacji nie uzyskano poprawy stanu klinicznego u 30-letniego pacjenta. Zabieg hemoperfuzji wykonano w 20 godzin od przyjęcia, ponieważ jego stan nie ulegał poprawie, mimo intensywnego leczenia. Dominowały objawy ze strony układu oddechowego, wynikające z zachłystowego

zapalenia płuc. Jakkolwiek wykonanie hemoperfuzji nie wpłynęło bezpośrednio na poprawę stanu pacjenta, to wydaje się, że usunięcie krążącej w ustroju trucizny umożliwiło wyleczenie chorego. Aktywność AChE była prawidłowa już w 4 dobie zatrucia, po zabiegu hemoperfuzji nie stwierdzano u pacjenta objawów muskarynowych, znacznie nasilonych przed zabiegiem. Utrzymująca się śpiączka była prawdopodobnie wywołana przejściowym niedotlenieniem mózgu przed przyjęciem chorego do Kliniki. Ponadto u tego pacjenta wystąpiły cechy toksycznego uszkodzenia wątroby; trudno jest jednoznacznie wiązać je z działaniem karbaminianów, ponieważ jak wiadomo, niedotlenienie tego narządu również wywołuje jego uszkodzenie.

Na uwagę zasługuje przebieg zatrucia u 18-letniej chorej, zatrutej karbofuranem. Po okresie poprawy, stopniowo doszło do znacznego pogorszenia jej stanu. Wydaje się, że można wiązać ten fakt ze znaczną otyłością chorej. Jak wiadomo, tkanka tłuszczowa stanowić może "magazyn" dla substancji dobrze rozpuszczalnych w tłuszczach. Prawdopodobnie, w chwili pogorszenia się jej stanu klinicznego, nastąpiło uwolnienie trucizny z tkanki tłuszczowej do krwi i w konsekwencji nasilenia objawów zatrucia.

Dyskutowana jest sprawa przechodzenia karbaminianów przez barierę krew - płyn mózgowo-rdzeniowy. Wszyscy omawiani pacjenci byli nieprzytomni, co może dowodzić, że karbaminiany działają na ośrodkowy układ nerwowy. Wiadomym też jest, że karbofuran przenika przez barierę łożyskową (76). Wydaje się więc, że w przypadku zatruc doustnych, w których przyjęta dawka jest bardzo duża, karbaminiany przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego i wywierają działanie toksyczne i to nie

tylko pośrednio - hamując cholinesterazy, ale także bezpośrednio. Mogą o tym świadczyć wyniki badania tomograficznego mózgu wykonanego u trojga pacjentów.

U jednego z nich klinicznie rozpoznano zespół psychoorganiczny i przewlekły alkoholizm, tak więc stwierdzonego uogólnionego zaniku mózgu nie można wiązać tylko z działaniem karbaminianów.

U pozostałych dwojga również stwierdzono uogólniony zanik mózgu. Nie przebyli oni żadnych schorzeń ani nie doznali urazów głowy, tak więc można przypuszczać, że zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym są wynikiem działania karbaminianów.

5.3.6 WNIOSKI

1. Hemoperfuzja z zastosowaniem kolumn węglowych okazała się przydatną metodą w przyspieszeniu eliminacji karbaminianów, głównie propoksuru.

2. Wskazaniem do stosowania hemoperfuzji w zatruciach karbaminianami powinien być ciężki stan pacjenta, nie ulegający poprawie, mimo stosowania przez kilka do kilkunastu godzin leczenia zachowawczego.

3. Szczególnym wskazaniem są te przypadki zatruc, w których podawanie odpowiednich dawek atropiny napotyka na trudności.

ROZDZIAŁ 6.

HEMOPERFUZJA W ZATRUCIACH MUCHOMOREM SROMOTNIKOWYM

6.1 WSTĘP

Każdej jesieni lekarze stają przed jednym z najbardziej dramatycznych zjawisk w toksykologii klinicznej, którym jest zatrucie muchomorem sromotnikowym (*Amanita phalloides*, "leśna śmierć", "kapelusz śmierci"). Skłonność do spożywania darów natury, połączona z nieznaną morfologią grzybów prowadzi do przygotowania i spożycia śmiertelnego posiłku. Zatrucia muchomorem sromotnikowym i jego odmianami stanowią poważne zagadnienie toksykologii z uwagi na trudności wczesnego rozpoznania i dużą śmiertelność, wynoszącą do niedawna 30 - 50%, a obecnie około 15% (19, 35, 112, 122, 153).

W ostatnich latach istotnym postępem w rozpoznawaniu zatruc muchomorem sromotnikowym było wprowadzenie oznaczeń stężeń amanityny w surowicy i moczu metodą radioimmunologiczną (72, 153). Jednak przy braku powszechnej dostępności tej metody, rozpoznanie nadal opiera się na danych z wywiadu (długi okres utajenia objawów ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego po zjedzeniu grzybów), stwierdzeniu zarodników *Amanita phalloides* w popłuczynach żołądkowych i kale oraz wynikach badań biochemicznych wskazujących na uszkodzenie wątroby. Wczesne rozpoznanie zatrucia pozwala na wczesne rozpoczęcie leczenia, co ma podstawowe znaczenie dla rokowania (18, 19, 72, 153, 162).

Mimo wprowadzania do leczenia ostrych zatruc muchomorem sromotnikowym wielu różnych metod i leków, nadal brak jest w pełni skutecznych sposobów leczenia.

6.1.1 Mechanizm działania toksycznego

Grzyby z rodzaju *Amanita* zawierają szereg toksycznych związków. Do tej pory zidentyfikowano siedem cyklicznych heptapeptydów (falloidyny), osiem cyklicznych oktapeptydów (amatoksyny) i pięć wirotoksyn (m.in. alawiroidyna, wirozyna, wiroidyna). Wszystkie wymienione cyklopeptydy wykazują działanie hepatotoksyczne. Falloidyny, podobnie jak i wirotoksyny są silnymi hepatotoksynami dla zwierząt, jeśli podane są parenteralnie. Ich zła wchłanialność z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, powoduje, że u człowieka nie wywołują one uszkodzenia wątroby. Przyjmuje się, że falloidyny są odpowiedzialne za podrażnienie przewodu pokarmowego, manifestujące się nudnościami, wymiotami, bólami brzucha i wodnistą biegunką (31, 35, 70, 73, 161).

Spośród amatoksyn, α -amanityna jest główną substancją trującą i wspólnie z β -amanityną są odpowiedzialne za wywoływanie śmiertelnych zatruc grzybami z rodzaju *Amanita* (31, 35, 70).

Amanita phalloides, najbardziej toksyczny przedstawiciel tego rodzaju zawiera od 2 do 3 mg amatoksyn na gram suchej tkanki. Jeden do trzech świeżych grzybów zawiera wystarczającą ilość trucizny do spowodowania śmiertelnego zatrucia u człowieka (31). U ludzi amanityny wchłaniają się szybko i dobrze z przewodu pokarmowego. Są związkami bardzo stabilnymi, odpornymi na działanie enzymów trawiennych, wysokiej

temperatury (gotowanie grzybów nie niszczy trucizny). Po wchłonięciu, α -amanityna wiąże się z albuminami i jest wychwytywana przez komórki wątrobowe (10, 31, 35, 73). Dzięki metodom radioimmunologicznym wykazano, że stężenie amanityn we krwi spada szybko, po upływie 24 - 48 godzin nie stwierdzano już ich obecności (31, 35, 70, 153). Amanityny są wydalane przez nerki; wg Vesconiego wydalanie z moczem trwało 24 do 66 godzin po zjedzeniu grzybów (153). Wg Floersheima amanityna ulega reabsorpcji w kanalikach nerkowych, co jest przyczyną uszkodzenia nerek w przebiegu zatrucia (35).

Ponadto, amanityny są wydalane z żółcią do światła przewodu pokarmowego i ulegają zwrotnemu wchłanianiu do układu krążenia wrotnego (31, 35, 70, 153).

Zarówno krążenie wątrobowo-jelitowe amanityn i reabsorpcja w kanalikach nerkowych nasilają toksyczność tych związków.

Obserwacje, które stały się podstawą do stworzenia hipotezy działania α -amanityny, zostały dokonane przez Fiume i Lauscha. Stwierdzili oni, że w następstwie zatrucia dochodzi do wyraźnego zmniejszenia aktywności RNA-polimerazy II (lub B). Wiązanie się trucizny z enzymem ma charakter połączenia nieodwracalnego. Zahamowanie polimerazy, która katalizuje syntezę RNA, uniemożliwia transkrypcję DNA i w następstwie tego niemożliwa staje się synteza białek wewnątrzkomórkowych, a to prowadzi do martwicy komórki (31, 35, 60, 73, 161). Działanie to dotyczy tych komórek, które mają najwyższy wskaźnik reprodukcji i największy bezpośredni kontakt z amanityną, a należą do nich hepatocyty, nabłonek kanalików nerkowych oraz nabłonek jelitowy (31). W obrazie klinicznym do-

minują cechy martwicy wątroby, uszkodzenie nerek jest rzadziej obserwowane (31, 35).

6.1.2 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny zatrucia muchomorem sromotnikowym jest powszechnie znany. Objawy rozpoczynają się po charakterystycznym okresie utajenia w 8 do 12, a nawet w 24 godziny po spożyciu grzybów. Występują nudności, wymioty, silne bóle brzucha oraz znacznie nasiloną wodnista biegunka. Po dwóch, trzech dniach trwania ustępuje faza żołądkowo-jelitowa, następuje zwykle stan pozornej poprawy, trwający od kilku godzin do dwóch dni, po czym dochodzi do ponownego pogorszenia się stanu pacjenta, związanego z postępującym ciężkim uszkodzeniem wątroby. Ta faza charakteryzuje się znacznym wzrostem aktywności enzymów wątrobowych, takich jak transaminaza alaminowa (AlAT), transaminaza asparaginianowa (AspAT), acylaza aktywowana kobaltem (AcCo), oraz wzrostem stężenia bilirubiny w surowicy. Równocześnie ujawnia się niedobór czynników krzepnięcia jako konsekwencja niedostatecznej ich syntezy przez uszkodzoną wątrobę, z objawami skazy krwotocznej. Może rozwinąć się obraz ciężkiej niewydolności wątroby z objawami encefalopatii wątrobowej, prowadząc do zgonu pacjenta (18, 19, 31, 35, 73, 122, 139, 153).

Wystąpienie objawów skazy krwotocznej jest złym wskaźnikiem prognostycznym, świadczy bowiem o znacznym uszkodzeniu wątroby. Floersheim zwraca ponadto uwagę na prognostyczne znaczenie wieku zatrutych i czasu trwania okresu utajenia objawów. Młodszy wiek chorego i krótszy czas utajenia są jego zdaniem niekorzystnymi wskaźnikami prognostycznymi.

W badanej przez niego grupie chorych zmarłych okres utajenia wynosił 10,3 godz., a u chorych, którzy przeżyli był dłuższy i wynosił 12,6 godzin (35).

Oznaczenie stężenia amanityny w surowicy czy moczu ma wartość diagnostyczną, potwierdzającą zatrucie muchomorem sromotnikowym, ale nie wskazuje na ciężkość zatrucia. Ciężkość zatrucia jest determinowana przez ilość amanityn, które związały się z komórkami wątroby, a nie koreluje z ich stężeniem w surowicy i w moczu (31, 35, 73, 153).

6.1.3 Postępowanie lecznicze

Leczenie chorych, u których wystąpiły objawy żołądkowo-jelitowe po spożyciu potrawy grzybowej, rozpoczyna się od usunięcia z przewodu pokarmowego spożytych grzybów, poprzez płukanie żołądka i podanie środków przeczyszczających. Przy podejrzeniu lub ustaleniu rozpoznania zatrucia muchomorem sromotnikowym dalsze postępowanie jest wielokierunkowe. Aby zapobiec wchłanianiu zwrotnemu krążących w cyklu wątrobowo-jelitowym amanityn konieczne jest podawanie węgla aktywowanego w dawkach frakcjonowanych razem ze środkami przeczyszczającymi, celem adsorbowania trucizny i usunięcia jej z przewodu pokarmowego. Kolejnym zabiegiem leczniczym zapobiegającym w sposób znaczący zwrotnemu wchłanianiu amanityn jest założenie sondy do dwunastnicy i stałe odsysanie żółci. Wymienione powyżej zabiegi lecznicze wymagają monitorowania i wyrównywania bilansu wodno-elektrolitowego zatrutego pacjenta (18, 19, 31, 35, 73, 121, 122, 153, 162).

Mimo szeregu badań i doświadczeń klinicznych nie znaleziono do tej pory leku, który skutecznie chroniłby ko-

mórkę wątrobową przed toksycznym działaniem amanityn. Przed laty sądzono, że kwas liponowy jest takim środkiem, później uważano, że skutecznie chroni hepatocyty cytochrom C. Dalsze obserwacje nie potwierdziły ich ochronnego działania (31, 35, 73, 153).

Obecnie przyjmuje się, że lekiem chroniącym komórki wątrobowe jest benzylpenicylina (penicylina G, penicylina krystaliczna). Jej działanie ochronne polega na wypieraniu amanityn z połączeń z albuminami, a tym samym zapobieganiu wiązania się amanityn z hepatocytom, ponieważ tylko w połączeniu z albuminami są one wychwytywane przez komórki wątroby. Ponadto wolne amanityny łatwiej są wydalane przez nerki. Stwierdzono, że takie działanie penicyliny jest możliwe, jeśli jest podawana w dużych dawkach i zaleca się jej stosowanie w dawce 1 mln j./kg/24 godz., przez 4 doby od zatrucia (35, 73, 153).

W niewydolności wątroby, w przebiegu zatrucia muchomorem sromotnikowym, wzrasta stężenie kwasu γ -aminomasłowego w surowicy, ponieważ upośledzony jest jego metabolizm. Zniszczenie flory bakteryjnej wytwarzającej ten kwas w przewodzie pokarmowym przez wydalaną w dużych dawkach wraz z żółcią penicylinę, zapobiega jego powstawaniu. Kwas γ -aminomasłowy jest jednym z fałszywych neuroprzekaźników, odpowiedzialnych za obraz encefalopatii wątrobowej. Potwierdzenie tej hipotezy wymaga dalszych badań (35).

Ochronne działanie penicyliny potwierdzone zostało w badaniach klinicznych. Również w oparciu o własne doświadczenia można wnioskować, że wprowadzenie do leczenia zatruc muchomorem sromotnikowym penicyliny wpłynęło na obniżenie

śmiertelności w tych zatruciach. Warunkiem skuteczności tego leczenia jest jak najwcześniejsze jego rozpoczęcie (18, 19, 31, 35, 139, 153, 162).

W ostatnich latach zalecanym lekiem jest silibinina, otrzymywana z silymariny, aktywnego składnika ostropestu plamistego (*Silibium marianum*). Hepatoprotekcyjny i antagonistyczny efekt działania przeciw toksynom *Amanita phalloides* był przekonywujący i powtarzalny w każdym eksperymentalnym modelu (35, 61). Jego działanie ma polegać na hamowaniu penetracji amatoksyn do komórki wątrobowej. Zaleca się stosowanie silibinininy w dawce 20 - 50 mg/kg/dobę (35, 61).

Nieswoiste działanie ochronne na komórkę wątrobową mają sterydy, stąd ich powszechne stosowanie w przypadkach uszkodzenia tego narządu. Ponadto w leczeniu pacjentów zatrutych stosuje się szereg innych leków, m.in. witaminy, preparaty hamujące syntezę amoniaku, "osłaniające" wątrobę (18, 19, 139, 153).

Aktywne metody eliminacyjne były i są nadal stosowane w leczeniu zatruc muchomorem sromotnikowym. Mają one na celu usunięcie z krwi krążących, niezwiązanych jeszcze z wątrobą amanityn lub są stosowane jako leczenie wspomagające w niewydolności wątroby, czy spotykanej także w tych zatruciach niewydolności nerek. Od czasu dostępności radioimmunologicznych metod oznaczania stężeń amanityny w surowicy wzrosło ponownie zainteresowanie tymi metodami, jako przyspieszającymi eliminację wchłoniętej, krążącej w krwiobiegu trucizny. Do stosowanych metod należą zarówno dializa otrzewnowa, hemodializa, jak i hemoperfuzja czy plazmafereza (11, 31, 35, 73, 74, 87, 112, 114, 122, 139, 153, 157). Ostatnio zwrócono

uwagę na skuteczność intensywnej diurezy w pierwszym okresie zatrucia (35, 153).

Jednak brak kontrolowanych badań klinicznych, jak również brak korelacji między stężeniem amanityny w surowicy a obrazem klinicznym, a także stosunkowo krótki czas krążenia amanityn we krwi nie pozwalają jednoznacznie ocenić skuteczności żadnej z tych metod. Nie bez znaczenia jest fakt braku powszechnej dostępności metod radioimmunologicznych (35, 72).

Podsumowując, dwa ważne aspekty wynikające z mechanizmu działania amanityn mają znaczenie w postępowaniu leczniczym - wczesne wiązanie się amanityn z komórkami wątrobowymi oraz wątrobowo-jelitowe krążenie amanityn. Jak już wspomniano, penicylina i silibininina hamują wychwytywanie α -amanityny przez hepatocyty. Przerwanie krążenia wątrobowo-jelitowego można osiągnąć przez stałe odciąganie żółci oraz podtrzymywanie biegunki i stosowanie adsorbentów.

6.2 CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

Wprowadzenie jednolitych zasad diagnostycznych, centralizacja leczenia zatruc muchomorem sromotnikowym oraz stosowanie dożylnie penicyliny krystalicznej w dużych dawkach miało decydujący wpływ na obniżenie śmiertelności wśród chorych zatrutych, leczonych w naszej klinice, z 30 - 50% przed 20 laty do 15 - 23% w ostatnich latach (114, 162). Podobne wyniki są także prezentowane w doniesieniach z innych krajów i kontynentów (61, 73, 122, 153). Uzyskiwane wyniki nie są jednak zadowalające i stale poszukuje się nowych, skuteczniejszych metod leczenia tych zatruc. Wielu autorów podkreśla logiczne uzasadnienie do stosowania metod pozaustroj-

wej eliminacji, takich jak hemoperfuzja czy plazmafereza, w leczeniu zatruc *Amanita phalloides* (34, 74, 87, 122, 157).

Celem opracowania jest ocena wpływu hemoperfuzji na przebieg kliniczny zatruc muchomorem sromotnikowym oraz śmiertelność w tych zatruciach.

6.3. MATERIAŁ I METODYKA

Prześledzono przebieg zatruc muchomorem sromotnikowym u 67 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Toksykologii w latach 1980 - 1988. Pacjentów podzielono na dwie grupy:

Grupa A - pacjenci leczeni w latach 1984 - 1988, u których stosowano leczenie zachowawcze i wykonano hemoperfuzję (29 pacjentów - 12 kobiet, 17 mężczyzn).

Grupa B - pacjenci leczeni w latach 1980 - 1983 tylko metodami zachowawczymi (38 pacjentów - 15 kobiet, 23 mężczyzn).

U żadnego z pacjentów nie występowały wcześniej schorzenia, które mogłyby wpłynąć na przebieg zatrucia. Leczenie zachowawcze w obu grupach było zgodne z zasadami leczenia przyjętymi w Klinice i polegało na wykonaniu płukania żołądka i podaniu solnego środka przeczyszczającego, stosowaniu w dawkach frakcjonowanych węgla aktywowanego i w razie potrzeby podawaniu laktulozy lub mannitolu, aby utrzymać efekt przeczyszczający, założeniu sondy do dwunastnicy i stałym odsysaniu żółci.

Wszyscy chorzy otrzymywali penicylinę krystaliczną w dawce 1 mln j./kg/dobę przez 4 kolejne doby, hydrocortizon w dawce co najmniej 600 mg/dobę; wyrównywano bilans wodno-elektrolitowy, podawano witaminy, stosowano odpowiednią dietę.

U 29 pacjentów wykonano równocześnie ze stosowanym leczeniem zachowawczym zabieg hemoperfuzji, stosując kolumny węglowe "Adsorba 300 C".

Dla prześledzenia dynamiki przebiegu zatrucia wielokrotnie u wszystkich chorych wykonywano badania biochemiczne i analityczne krwi, ze szczególnym zwróceniem uwagi na aktywność enzymów wątrobowych. W oparciu o wyniki wykonanych badań ustalono stopień ciężkości zatrucia wg umownych kryteriów opracowanych w Klinice (112, 162), nadając arbitralnie wartości punktowe poszczególnym parametrom. Niestety, nie mamy możliwości badania stężenia amanityn w płynach ustrojowych.

Kryteria ciężkości zatrucia muchomorek sromotnikowym przedstawiono w tabeli 6.1.

U chorych poddanych hemoperfuzji stopień ciężkości zatrucia określano wstępnie we wczesnym okresie zatrucia, przed podjęciem decyzji o wykonaniu zabiegu. Hemoperfuzję wykonywano u tych chorych zatrutych, u których potwierdzono obecność zarodników muchomora sromotnikowego w popłuczynach żołądkowych lub kale i rozpoznano u nich we wczesnym okresie co najmniej zatrucie lekkiego stopnia.

W tej grupie chorych określano stopień ciężkości zatrucia po raz drugi, w oparciu o najwyższe patologiczne wartości poszczególnych parametrów stwierdzone w czasie obserwacji klinicznej.

Celem porównania obu grup pacjentów, dla chorych leczonych metodami konwencjonalnymi ustalono stopień ciężkości zatrucia uwzględniając tylko najwyższe patologiczne wartości tych samych parametrów.

TABELA 6.1 OCENA CIĘŻKOŚCI ZATRUCIA MUCHOMOREM SROMOTNIKOWYM

Badane enzymy	P u n k t y			
	0	1	2	3
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) (U/L)	< 18	37 - 500	500 - 900	> 900
Aminotransferaza alaninowa (AlAT) (U/L)	< 22	44 - 1000	1000 - 2000	> 2000
Acylaza aktywowana kobałtem (AcCo) (j.m.)	< 1	2 - 10	10 - 20	> 20
Protrombina (%)	80 - 100	> 60	35 - 60	< 35
Suma punktów	0	1 - 4	5 - 8	9 - 12
Stopień ciężkości zatrucia	0	I	II	III
Rodzaj zatrucia	(norma)	lekkie	średnie	ciężkie

Kryterium skuteczności stosowanego leczenia była śmiertelność w obu badanych grupach, intensywność uszkodzenia i upośledzenia funkcji wątroby (badana aktywnością AcCo, AspAT, AlAT, protrombiny oraz stężeniem bilirubiny) oraz czas normalizacji aktywności transaminaz.

Dla porównania wymienionych parametrów między grupami chorych zastosowano testy nieparametryczne (1,86). Obliczenia wykonano na mikrokomputerze IBM/PC/XT, stosując pakiet "Statgraphics".

Badania biochemiczne były wykonywane w Katedrze Diagnostyki Biochemicznej AM w Krakowie, aktywność AcCo była badana w Laboratorium Analiz Toksykologicznych Kliniki.

6.4 WYNIKI

W charakterystyce obu badanych grup pacjentów uwzględniono wiek chorych oraz czas od spożycia grzybów do wystąpienia objawów nieżytu żołądkowo-jelitowego i czas wykonania płukania żołądka, a dla grupy A, dodatkowo, czas od spożycia grzybów do wykonania hemoperfuzji.

W każdej grupie wyliczono dla poszczególnych parametrów wartość minimalną, maksymalną i medianę, a następnie porównano badane grupy pacjentów. Uzyskane wyniki przedstawia tabela 6.2.

W grupie A było 29 chorych, w wieku od 18 - 80 lat (mediana 35), czas od spożycia grzybów do wystąpienia pierwszych objawów wahał się od 5 do 18 godzin (mediana 12), czas rozpoczęcia leczenia, czyli wykonania płukania żołądka wynosił od 15 do 62 godzin (mediana 29). U tych chorych wykonano zabiegi hemoperfuzji, rozpoczynając je w różnym czasie od

TABELA 6.2 CHARAKTERYSTYKA I PORÓWNIANIE GRUP PACJENTÓW ZATRUTYCH MUCHOMOREM SROMOTNIKOWYM

Porównywane parametry	G r u p a A			G r u p a B			P		
	N	min	max	med	N	min		max	
Wiek (lata)	29	18	80	35	38	16	74	33.5	NS
Czas od spożycia do wystąpienia objawów (godz)	29	5	18	12	38	4	46	12	NS
Czas od spożycia do płukania żołądka (godz)	29	15	62	29	38	11	60	27	NS
Czas od spożycia do wykonania HP (godz)	29	35	81	57	-	-	-	-	-

zjedzenia grzybów – od 35 do 81 godzin (mediana 57 godzin).

Grupa B składała się z 38 pacjentów, w wieku od 16 do 74 lat (mediana 33.5), pierwsze objawy wystąpiły w 4 do 46 godzin od spożycia (mediana 12), płukanie żołądka było wykonane w czasie od 11 do 60 godzin (mediana 27) po spożyciu grzybów. Jak wykazała analiza statystyczna badane grupy nie różniły się między sobą w zakresie porównywanych parametrów.

W tabeli 6.3 przedstawiono stopień ciężkości zatrucia w badanych grupach.

TABELA 6.3 STOPIEŃ CIĘŻKOŚCI ZATRUCIA W BADANYCH GRUPACH

Stopień ciężkości zatrucia (rodzaj zatrucia)	Grupa A		Grupa B		p
	N	%	N	%	
I ⁰ - lekkie	4	13.8	6	15.8	NS
II ⁰ - średnie	10	34.5	8	21.0	NS
III ⁰ - ciężkie	15	51.7	24	63.2	NS

Zarówno w grupie A, jak i w grupie B u największej liczby pacjentów rozpoznano zatrucie ciężkie (odpowiednio 51.7% i 63.2%), najmniej w obu grupach było pacjentów, u których rozpoznano zatrucie lekkie (13.8% w grupie A i 15.8% w grupie B). Badane grupy pacjentów nie wykazują istotnej statystycznie różnicy w stopniu ciężkości zatrucia.

Rozległość uszkodzenia wątroby oceniano badając aktywność acylazy i transaminaz, a stopień upośledzenia fun-

kcji wątroby przez określenie poziomu protrombiny i bilirubiny. Dla poszczególnych parametrów przyjęto ich najwyższe patologiczne wartości stwierdzone w przebiegu obserwacji klinicznej. Dla przeprowadzenia porównania między grupami chorych wyznaczono dla każdego z badanych parametrów wartość minimalną, maksymalną i medianę. Przeprowadzono też porównanie czasu normalizacji aktywności transaminaz w obu grupach. Wyniki przedstawia tabela 6.4.

Mimo wyraźnie wyższych wartości aktywności acylazy oraz transaminaz w grupie B w porównaniu z grupą leczonych hemoperfuzją, różnice nie osiągnęły znaczenia statystycznego.

Stwierdzono natomiast istotnie statystycznie różne poziomy bilirubiny i protrombiny. W grupie A mediana dla protrombiny wynosiła 47%, w grupie B - 22.5%. Stężenie bilirubiny u pacjentów w grupie A było niższe niż w grupie B.

Porównano także czas normalizacji transaminaz w obu grupach zatrutych pacjentów - był on istotnie krótszy w grupie chorych leczonych hemoperfuzją.

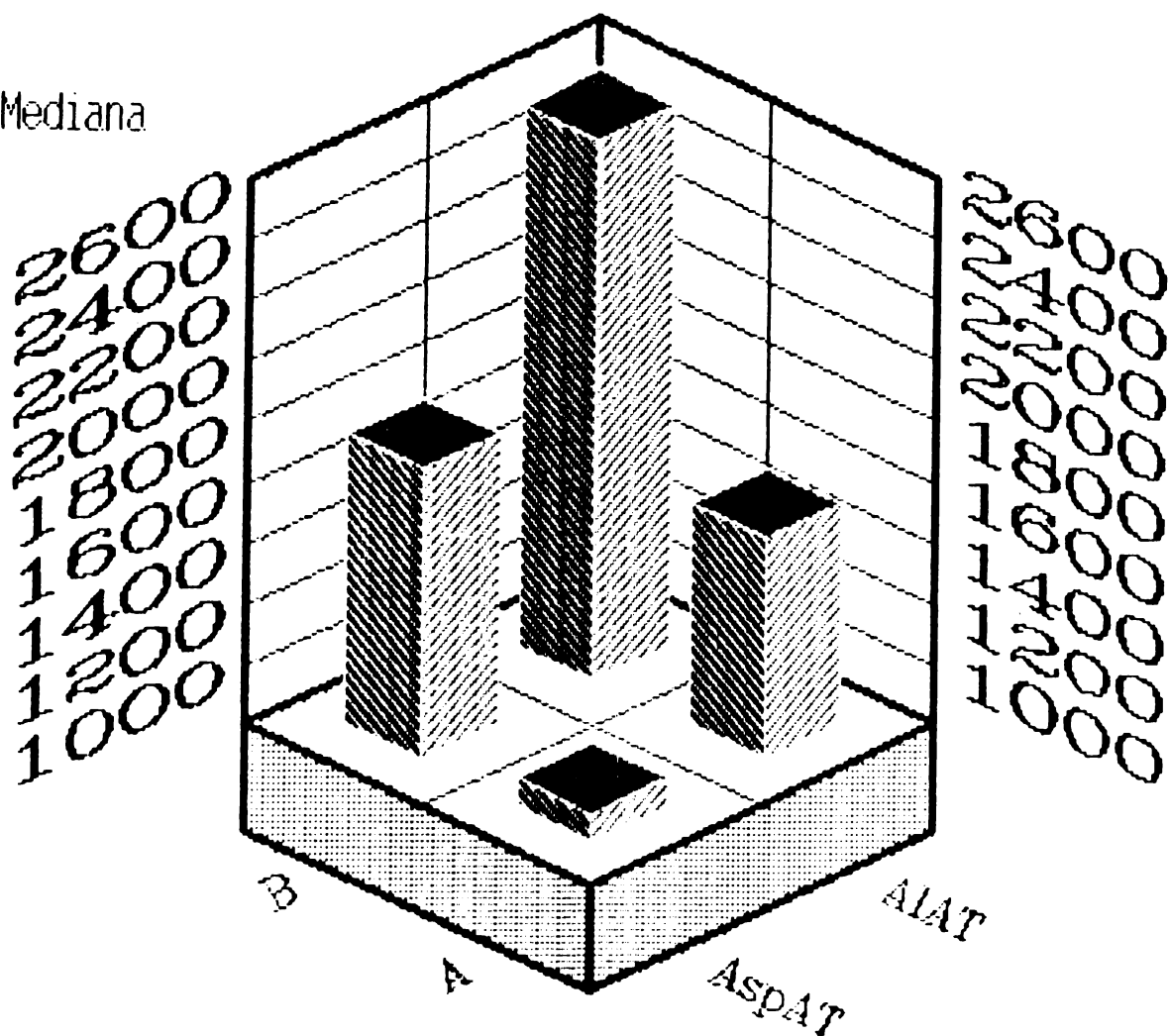
Celem graficznego zobrazowania uzyskanych wyników, porównano mediany poszczególnych parametrów w obu badanych grupach. Uzyskany obraz przedstawiono na rycinach 6.1 i 6.2.

W tabeli 6.5 przedstawiono porównanie przebiegu klinicznego zatruc w obu grupach. W grupie A wszyscy chorzy zostali wyleczeni, u 4 pacjentów wystąpiły powikłania leczenia. W 3 przypadkach było to zapalenie żyły udowej, u 1 pacjenta wystąpił krwiak w miejscu nakłucia tętnicy udowej. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowite ustąpienie zmian, bez powikłań zatorowo-zakrzepowych.

TABELA 6.4 PORÓWNANIE WYNIKÓW BADAŃ BIOCHEMICZNYCH W OBU BADANYCH GRUPACH

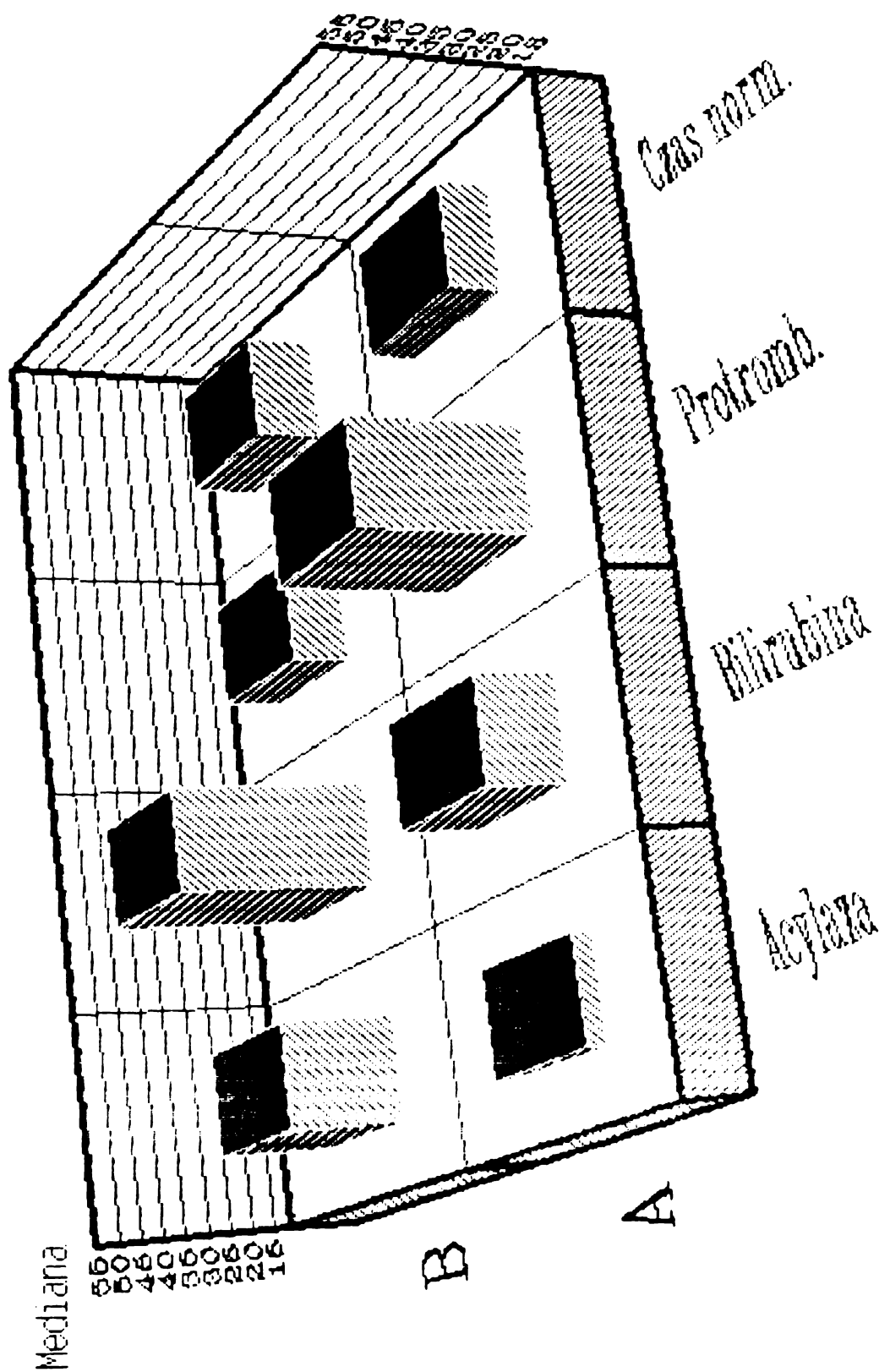
Porównywane badania	G r u p a A			G r u p a B			P		
	N	min	max	med	N	min		max	med
AspAt (U/L)	29	58	5180	887	38	45	6390	1765	NS
AlAT (U/L)	29	70	5832	1532	38	70	7100	2577	NS
AcCo (j.m.)	29	1	150	14	38	1	400	35	NS
Protrombina (%)	29	8	88	47	38	0	85	22	p < 0.05
Bilirubina (μmol/l)	29	15	80	27	38	13	480	53	p < 0.05
Czas normalizacji transaminaz (doby)	29	9	26	21	31	8	51	25	p < 0.05

Mediana



RYCINA 6.1 PORÓWNANIE WARTOŚCI MEDIAN TRANSAMINAZ

(A - GRUPA A, B - GRUPA B)



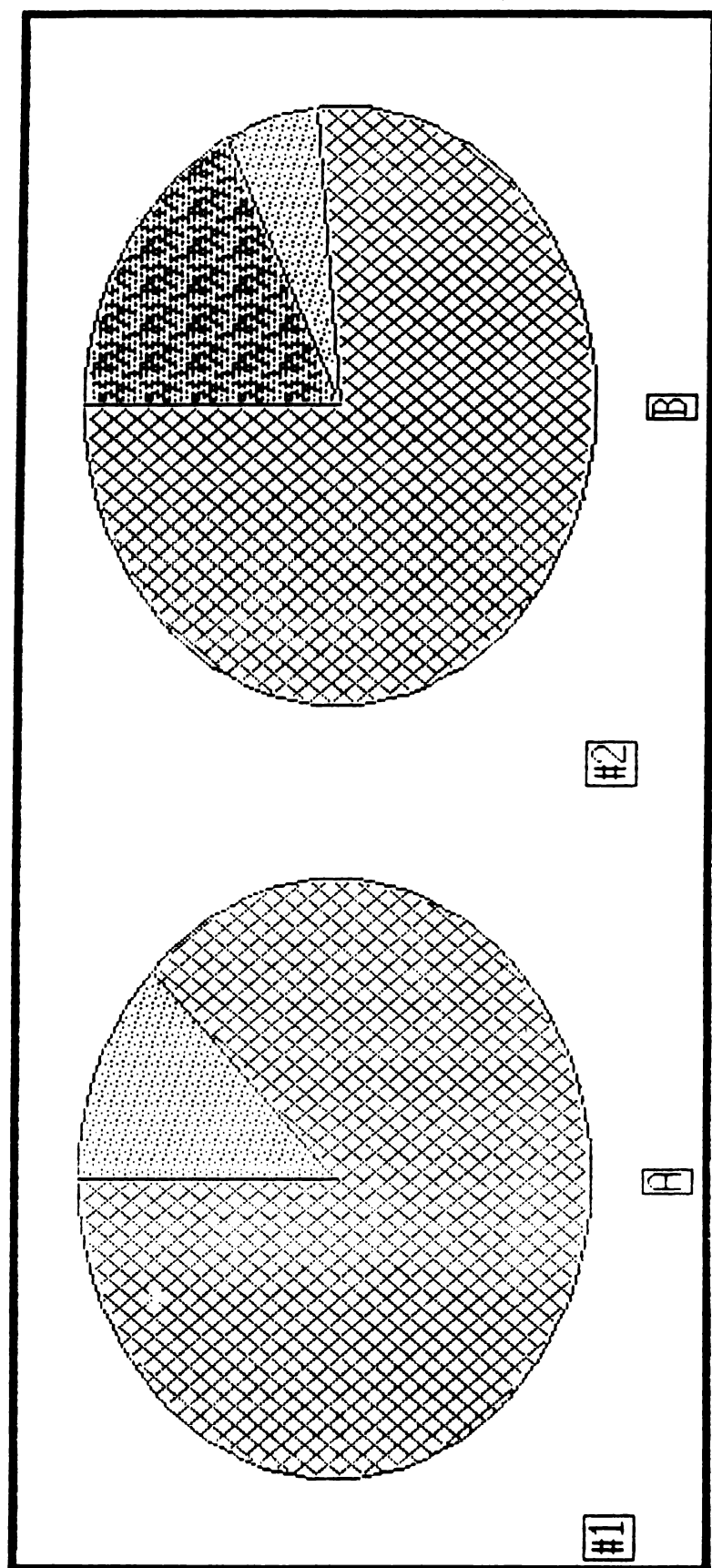
RYCINA 6.2 PORÓWNIANIE WARTOŚCI MEDIAN ACYLAZY, BILIRUBINY I PROTROMBINY
ORAZ CZASU NORMALIZACJI TRANSAMINAZ
(A - GRUPA A , B - GRUPA B)

W grupie chorych leczonych tylko metodami zachowawczymi zmarło 7 pacjentów, co stanowi 18.5%, pozostali pacjenci zostali wyleczeni. U dwojga z nich, po zakończeniu leczenia, rozpoznano cukrzycę.

TABELA 6.5 PORÓWNANIE PRZEBIEGU KLINICZNEGO ZATRUĆ

Grupa	Liczba zatrutych ogółem	Wyleczeni		Powikłania leczenia		Zgony	
		N	%	N	%	N	%
A	29	29	100	4	13.8	-	-
B	38	31	81.5	2	6.4	7	18.5

Porównanie tych samych parametrów w sposób graficzny przedstawiono na rycinie 6.3.



RYCINA 6.3 PORÓWNIANIE LICZBY POWIKŁAŃ I ZGONÓW
(A - GRUPA A, B - GRUPA B)

6.5 DYSKUSJA

Zatrucia muchomorem sromotnikowym, jakkolwiek występują tylko sezonowo, mimo znaczących postępów w diagnostyce i leczeniu nadal stanowią poważny problem toksykologii klinicznej, gdyż są to zatrucia obarczone dużą śmiertelnością.

Amatoksyny, a przede wszystkim α - i β -amanityna, główne substancje toksyczne *Amanita phalloides* odpowiedzialne za obraz zatrucia należą do hepatotoksyn prawdziwych ("intrinsic", "true", "predictable") wg podziału zaproponowanego przez Zimmermana, w odróżnieniu od hepatotoksyn działających na zasadzie idiosynkrazji (169).

Hepatotoksyny prawdziwe charakteryzują się następującymi cechami: efekt toksyczny występuje zawsze po zadziałaniu trucizny, zależy od dawki, jest powtarzalny w każdym eksperymentalnym badaniu, a okres utajenia jest stosunkowo krótki i podobny w każdym przypadku.

Hepatotoksyny działające na zasadzie idiosynkrazji wywołują efekt toksyczny tylko u niektórych, szczególnie wrażliwych osób.

Ostre toksyczne uszkodzenie wątroby może mieć charakter cytotoksyczny—zmiany dotyczą hepatocytów, cholestatyczny—w wyniku zadziałania toksyn dochodzi do upośledzenia przepływu żółci z niewielkim, lub bez uszkodzenia mięszu; może być także postacią mieszaną uszkodzenia wątroby (169).

W wyniku uszkodzenia cytotoksycznego dochodzi do martwicy, stłuszczenia lub degeneracji hepatocytów. Martwica może dotyczyć określonych stref zrazika wątrobowego lub ma charakter rozlany. Najczęściej występuje martwica w strefie centralnej zrazika wątrobowego, co jest związane z koncentra-

cją w tym obszarze enzymów metabolizujących ksenobiotyki, w tym także substancje hepatotoksyczne (169).

Hepatotoksyny prawdziwe Zimmerman dzieli na hepatotoksyny bezpośrednie ("direct") i pośrednie ("indirect"). Hepatotoksyny bezpośrednie powodują uszkodzenie błon komórkowych, siateczki endoplazmatycznej i błon innych organelli komórkowych. Prototypem takiego związku jest tetrachlorek węgla, który wywołuje peroksydację lipidów, denaturację białek i inne zmiany chemiczne błon prowadząc do ich rozerwania i zniszczenia. Wtórny do uszkodzenia struktur błonowych komórki jest wystąpienie zaburzeń metabolicznych (169).

Pośrednie hepatotoksyny są bardziej selektywne i powodują bardziej wybiórcze zmiany. Wywołują uszkodzenie wątroby poprzez interferencję ze specyficznymi torami metabolicznymi lub przez zniszczenie określonych molekuł w komórce. Uszkodzenie struktury komórki jest wtórne do zaburzeń metabolizmu. Do takich substancji należą antymetabolity i związki pochodne, etanol, bromobenzen, aflatoksyny, a także α -amanityna i falloidyna (169).

α -amanityna hamuje syntezę białek w hepatocycie poprzez zablokowanie polimerazy II kwasu rybonukleinowego.

Poznanie mechanizmu działania toksycznego amatoksyn i ich toksykokinetyki pozwoliło na większą racjonalizację stosowanych metod leczniczych. Jednak żadna ze stosowanych metod nie daje pełnej gwarancji uratowania chorego zatrutego. Dlatego leczenie chorych zatrutych muchomorem sromotnikowym jest wielokierunkowe, uwzględniające także stosowanie metod pozaustrojowej eliminacji trucizny.

W przedstawionym materiale przeprowadzono analizę

przebiegu klinicznego zatruc \acute{e} muchomorem sromotnikowym w dwóch grupach chorych, u których stosowano takie samo leczenie zachowawcze, a dodatkowo w jednej z grup wykonano zabiegi hemoperfuzji.

Pacjenci w obu grupach nie różnili się wiekiem; czas wystąpienia objawów ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego był taki sam. Również czas rozpoczęcia leczenia, czyli czas od spożycia grzybów do wykonania płukania żołądka i podania środków przeczyszczających, a tym samym przerwania dalszego wchłaniania trucizny, był zbliżony. Między wymienionymi parametrami różnice były nieznamiennie statystycznie.

Można więc przyjąć, że grupy były jednorodne pod względem czynników mających znaczenie prognostyczne w zatruciu muchomorem sromotnikowym. Ponadto stosowane leczenie zachowawcze obejmowało takie same metody i leki. Dlatego, możliwym jest przez porównanie przebiegu klinicznego prześledzenie wpływu hemoperfuzji na zachorowalność i śmiertelność w zatruciach muchomorem sromotnikowym.

Badane grupy nie były zbyt duże liczebnie, ale zebranie większego materiału wymagałoby dalszych kilku lat obserwacji, a przeprowadzenie badań prospektywnych wiązałoby się z koniecznością podejmowania trudnej, z punktu widzenia etycznego, decyzji, u którego z zatrutych pacjentów wykonywać hemoperfuzję, a u którego nie wykonywać tego zabiegu.

Mając świadomość, że badane grupy nie spełniają wszystkich wymogów reprezentatywności, ze względu na uzyskane wyniki pozwoliłam sobie na przedstawienie tego materiału.

Jak już wspomniałam, nie mamy możliwości badania stężenia amanityn w płynach ustrojowych, dlatego przy ocenie

wpływu hemocefuzji na przebieg kliniczny zatruc muchomorem sromotnikowym posłużyłam się tylko danymi klinicznymi.

Metody używane do wykrycia i oceny toksycznego uszkodzenia wątroby są różne i zależą od okoliczności ich zastosowania. Przyjmuje się, że parametrami pozwalającymi ocenić uszkodzenie wątroby są: śmiertelność w wyniku zadziałania hepatotoksyny, zmiany histologiczne hepatocytów obserwowane w mikroskopie świetlnym i elektronowym, zaburzenia chemizmu tkanki wątrobowej oraz testy biochemiczne i fizjologiczne odzwierciedlające funkcję wątroby oraz typ i natężenie uszkodzenia (64, 169).

Jak wykazały dotychczasowe wyniki badań prowadzonych w krakowskiej Klinice Toksykologii, w ocenie rozmiarów uszkodzenia struktury morfologicznej wątroby przydatne są badania scyntygraficzne i ultrasonograficzne tego narządu.

W przypadku substancji, która przyjęta w jednorazowej dawce doprowadza do masywnego uszkodzenia wątroby, wywołując zmiany w postaci ognisk martwiczych (jak to ma miejsce w przypadku zatrucia amanitynami) najlepszą metodą oceny uszkodzenia jest zastosowanie testów enzymatycznych. Pozwalają one na wczesne uchwycenie zmian oraz orientują o rozległości i głębokości uszkodzeń (60, 169).

Diagnostyka enzymologiczna uszkodzeń wątroby oparta jest na trzech grupach enzymów. Do pierwszej grupy, której przedstawicielami są cholinesteraza osoczowa i protrombina, należą tzw. enzymy sekrecyjne. Enzymy te są syntetyzowane w zdrowych komórkach wątrobowych, uszkodzone komórki syntetyzują enzymy w ograniczonej ilości lub też nie są zdolne do ich syntezy (60, 169).

Drugą grupę enzymów stanowią tzw. enzymy ekskrecyjne, np. fosfataza zasadowa, aminopeptydaza leucynowa. Enzymy te nie zawsze są syntetyzowane w wątrobie, wątroba odpowiada jednak za ich eliminację z organizmu, są one wydalane z żółcią (60, 169).

Trzecią grupę stanowią enzymy indykatorowe. Są one rozmieszczone w różnych częściach komórki wątrobowej. Wyróżnia się enzymy cytoplazmatyczne (aminotransferaza alaninowa - AlAT, dehydrogenaza mleczanowa - LDH, acylaza aktywowana kobaltem - AcCo), enzymy mitochondrialne (dehydrogenaza glutaminianowa - GlDH), enzymy lizosomalne (aminopeptydaza leucynowa - LAP); niektóre enzymy są rozmieszczone zarówno w cytoplazmie jak i w mitochondriach, do takich należy aminotransferaza asparaginianowa - AspAT (60, 144, 145, 163, 169).

Między aktywnością enzymów indykatorowych w komórce wątrobowej i aktywnością tych samych enzymów w osoczu w warunkach fizjologicznych utrzymuje się równowaga kinetyczna. Gdy w wyniku uszkodzenia komórki wątrobowej zostaje naruszona jej integralność, wówczas przedostają się do osocza enzymy indykatorowe, w pierwszym rzędzie cytoplazmatyczne. W zatruciach ciężkich, połączonych z martwicą komórki dochodzi do zniszczenia struktur komórkowych i przenikania do osocza oprócz enzymów cytoplazmatycznych także enzymów cytoplazmatyczno-mitochondrialnych i mitochondrialnych. Śledząc zmianę aktywności enzymów w czasie uzyskujemy informacje o tym, co dzieje się w komórce wątrobowej (60).

Badanie aktywności transaminaz jest obecnie najszerzej stosowanym i generalnie uznawanym wskaźnikiem uszkodzenia wątroby, jego przebiegu i natężenia. Również oznaczanie

aktywności acylazy aktywowanej kobaltem jest przydatnym testem, ponieważ wzrost jej aktywności wyprzedza w czasie wzrost aktywności ALAT i AspAT, dając tym samym możliwość wcześniejszego rozpoznania rozpoczynającego się uszkodzenia wątroby, co jest bardzo istotne w diagnostyce zatruc muchomorem sromotnikowym (60, 144, 145).

Posługując się badaniem aktywności transaminaz, acylazy i poziomu protrombiny opracowano w Klinice skalę ciężkości zatrucia, przedstawioną na początku tego rozdziału.

Analizując badane grupy pod względem ciężkości zatrucia określanego wg wspomnianej skali nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie pacjentów, z rozpoznaniem poszczególnych rodzajów zatruc. Tak ułożona skala pozwala tylko na ogólną ocenę stopnia ciężkości zatrucia, dlatego przeprowadzono szczegółową analizę wyników badania aktywności enzymów oraz bilirubiny u pacjentów w obu grupach.

O rozległości martwicy komórek wątrobowych świadczy aktywność transaminaz i acylazy. Porównując obie badane grupy wykazano, że w grupie pacjentów, u których wykonano hemoperfuzję aktywność enzymów była wyraźnie niższa niż w grupie pacjentów leczonych tylko metodami konwencjonalnymi. Różnice te nie osiągnęły znamienności statystycznej, prawdopodobnie ze względu na niską liczebność badanych grup.

Poziom bilirubiny i protrombiny w surowicy są wyrazem wydolności sekrecyjnej i syntetycznej wątroby. Porównując uzyskane wyniki u pacjentów w obu grupach, wykazano, że w grupie leczonych zachowawczo znamienne wyższy był poziom bilirubiny i znamienne niższy protrombiny. Świadczy to o tym, że stopień upośledzenia funkcji wątroby u chorych, u których

wykonano hemoperfuzję, był wyraźnie mniejszy.

Korzystny wpływ hemoperfuzji wykazano także porównując czas normalizacji aktywności transaminaz u pacjentów w obu grupach. Był on znamienne krótszy w grupie chorych leczonych hemoperfuzją.

Jednym z kryteriów oceny uszkodzenia wątroby jest śmiertelność w przebiegu ostrych zatruc substancjami hepatotoksycznymi.

Spośród chorych leczonych metodami zachowawczymi zmarło 7 pacjentów, wszyscy chorzy leczeni dodatkowo hemoperfuzją zostali wyleczeni, a krótszy czas normalizacji aktywności transaminaz wskazuje, że zostali wyleczeni szybciej.

Zabiegi hemoperfuzji były wykonywane u chorych po potwierdzeniu rozpoznania zatrucia muchomorem sromotnikowym, w przeciwieństwie do leczenia zachowawczego (penicylina, sterydy), które rozpoczynano już przy podejrzeniu zatrucia, często jeszcze w szpitalach rejonowych, zanim pacjent został przyjęty do Kliniki. Decyzja o wykonaniu zabiegu musiała być wyważona między wskazaniami a ryzykiem i kosztami takiego leczenia. Większość zabiegów była wykonana w 3 dobie od spożycia grzybów, wtedy gdy stwierdzano już biochemiczne cechy uszkodzenia wątroby; u 6 pacjentów wykonano hemoperfuzję przed upływem drugiej doby, u 3 dopiero na początku czwartej doby.

Przyczyną tak późnego rozpoczynania hemoperfuzji, późnego z uwagi na właściwości toksykokinetyczne amanityn, były przede wszystkim trudności diagnostyczne - brak możliwości wczesnego potwierdzenia zatrucia przez wykazanie obecności amanityn w surowicy czy moczu. Opóźnienie leczenia

zabiegowego często wynikało też z faktu, że zatrucia te mają często charakter zbiorowy - zatruciu ulega kilkusobowa rodzina, a możliwości techniczne pozwalały nam na wykonanie jednocześnie tylko dwóch zabiegów. Ponadto należy dodać, że chorzy zgłaszali się do szpitala późno, często dopiero pod koniec drugiej doby.

Z badań nad toksykokinetyką amanityn wynika, że są one obecne w układzie krążenia krótko, 24 do 36 godzin od chwili zatrucia. Wielu autorów podkreśla, że są one dłużej obecne w układzie krążenia wrotnego, ale układ ten jest niedostępny w czasie hemoperfuzji (70, 153).

Dlaczego więc uzyskano korzystniejsze wyniki leczenia zatruc u chorych, u których wykonano hemoperfuzję?

Przy rozległej martwicy wątroby dochodzi do zniszczenia nie tylko struktur komórkowych, ale także architektury zrazika wątrobowego, czego następstwem jest przeciek wewnątrzwątrobowy (129). Możliwe więc jest, że amanityny krążące w układzie wrotnym przedostają się do krążenia systemowego, skąd mogą być eliminowane w czasie hemoperfuzji.

Ponadto amanityny wydalane z moczem drogą filtracji kłębkowej są resorbowane w kanalikach, skąd również przecho-
dzą z powrotem do krwi. Czy rzeczywiście tak się dzieje, i czy są to ilości znaczące z toksykokinetycznego punktu widzenia, mogą rozstrzygnąć tylko dalsze badania doświadczalne.

Nagłe zniszczenie hepatocytów jest przyczyną zaburzenia procesów niezbędnych dla prawidłowego przebiegu metabolizmu białek, tłuszczów i węglowodanów. Ustają procesy inaktywacji trucizn endogennych i egzogennych. Następuje nagromadzenie się w ustroju trucizn endogennych, takich jak



amoniak, aminy biogenne, merkaptany, fenole. Przewaga przemian katabolicznych nad czynnością syntetyzującą wątroby sprawia, że wzrasta w surowicy stężenie aminokwasów aromatycznych, a maleje stężenie aminokwasów o rozgałęzionym łańcuchu węglowym. Wszystkie te zaburzenia prowadzą do zakłócenia czynności bariery krew - płyn mózgowo-rdzeniowy, do gromadzenia się amin i aminokwasów aromatycznych w ośrodkowym układzie nerwowym, gdzie ich metabolity jako fałszywe neuromediatory wypierają z zakończeń synaptycznych neuroprzekazniki adrenergiczne, wywołując hamujący wpływ na synapsy, dając obraz encefalopatii wątrobowej (129, 146).

W świetle ostatnich badań doświadczalnych wydaje się, że przywrócenie prawidłowego profilu aminokwasów nie tylko koryguje spaczoną aktywność bariery krew - płyn mózgowo-rdzeniowy, ale także prawdopodobnie wpływa usprawniająco na czynność wątroby (129).

Skuteczność hemoperfuzji czy plazmaferezy w leczeniu encefalopatii wątrobowej była wielokrotnie oceniana. Podkreślano się, że wykonanie zabiegów tylko we wczesnym okresie rozwoju zaburzeń daje pozytywny wynik leczenia (87, 166).

Być może, u niektórych pacjentów, szczególnie u tych u których zabieg hemoperfuzji był wykonany pod koniec trzeciej lub na początku czwartej doby, czyli wtedy, gdy zmiany martwicze wątroby były już nasilone, przywrócenie zaburzonej równowagi aminokwasowej przez zaadsorbowanie aminokwasów aromatycznych lub eliminację innych endogennych trucizn zapobiegło rozwinięciu się dalszych zaburzeń metabolicznych i uchroniło pacjentów przed śpiączką wątrobową i niepomyslnym zejściem.

Na koniec należy podkreślić, że w czasie hemoperfuzji ani w trakcie dalszej obserwacji klinicznej, nie stwierdzono zaburzeń krzepnięcia i objawów skazy krwotocznej, mimo że stosowano heparynę jako antykoagulant,

Powikłania leczenia zabiegowego wystąpiły u czterech pacjentów, u trzech był to odczyn zapalny żyły udowej, bez powikłań zakrzepowych. Nie można wiązać tego powikłania tylko z hemoperfuzją, gdyż cewniki założone do żyły udowej były po zabiegu wykorzystane do podawania płynów i leków. U jednej chorej wystąpił krwiak w miejscu nakłucia tętnicy udowej. Krew zresorbował się, nie było powikłań zatorowych.

W grupie chorych leczonych zachowczo u dwóch pacjentów rozpoznano po przebytych zatruciu cukrzycę, prawdopodobnie stosowane w dużych dawkach sterydy były przyczyną ujawnienia się zaburzeń przemiany węglowodanowej.

6.6 WNIOSKI

1. Przedstawione wyniki badania dwóch grup pacjentów pozwalają ocenić hemoperfuzję jako przydatną metodę w leczeniu zatruc muchomorem sromotnikowym; nie stwierdzono zgonu wśród pacjentów leczonych hemoperfuzją, a stopień upośledzenia funkcji wątroby był mniejszy w porównaniu z grupą chorych leczonych tylko metodami zachowawczymi.

2. Należy przyjąć, że hemoperfuzja wykonywana u większości pacjentów w 3 dobie od spożycia grzybów była metodą eliminacji trucizn zarówno egzo-, jak i endogennych.

3. Brak radioimmunologicznych metod oznaczania amanityn w płynach ustrojowych uniemożliwił szybką diagnostykę zatruc i tym samym wcześniejsze rozpoczynanie zabiegów

hemoperfuzji.

4. Stosowanie dotychczasowych zachowawczych metod leczenia jest w pełni uzasadnione, hemoperfuzja stanowi ich uzupełnienie.

ROZDZIAŁ 7.

OMÓWIENIE KOŃCOWE

Wieloletnie własne doświadczenia kliniczne pozwalają na sformułowanie poglądu, że w ciężkich przypadkach zatruc różnymi substancjami chemicznymi tylko jednoczesowe zastosowanie metod intensywnej terapii zachowawczej i pozaustrojowej eliminacji trucizn oraz w niektórych przypadkach odtrutek specyficznych pozwala na osiągnięcie optymalnych wyników leczniczych. W różnych rodzajach zatruc decydujące o końcowym efekcie leczenia będą różne ze składowych intensywnej terapii toksykologicznej.

Powszechne wprowadzenie zasad intensywnej terapii do leczenia zatrutych pacjentów doprowadziło do zredukowania śmiertelności w ostrych zatruciach do około 1%. Choć ten sposób leczenia pozostaje nadal najważniejszą metodą leczenia we wszystkich typach ostrych zatruc, to jednak istnieją szczególne przypadki, w których wskazane jest zastosowanie metod pozaustrojowej eliminacji trucizn lub ich toksycznych metabolitów. Dotyczy to wybranej grupy pacjentów, najciężej zatrutych. Wskaźnik śmiertelności w tej grupie chorych jest nadal wysoki, zatrucia te są obarczone dużą liczbą powikłań.

Metody pozaustrojowej eliminacji trucizn były sto-

sowane u pacjentów leczonych w Klinice od początku jej istnienia. Hemodializa, a pierwszym okresie także dializa otrzewnowa, były wykonywane w Klinice Nefrologii IMW AM w Krakowie, kierowanej przez Profesora Zygmunta Hanickiego. W latach 1966 - 1970 hemodializa była stosowana głównie w ostrych zatruciach lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza barbituranami. W latach 1980 - 1985 zanotowano wzrost liczby chorych kwalifikujących się do dializ z powodu ostrych zatruc metanolem i glikolem etylenowym.

Od roku 1984, od momentu uzyskania aparatury do hemoperfuzji, a następnie plazmaferezy rozpoczęto wykonywanie tych zabiegów u najcięższej zatrutych chorych. Dalszym rozszerzeniem metod pozaustrojowej eliminacji stało się stosowanie od 1986 roku hemofiltracji spontanicznej i wymuszonej.

Wśród pacjentów leczonych w Klinice Toksykologii AM w Krakowie najcięższy przebieg kliniczny obserwujemy w zatruciach lekami mieszanymi, inhibitorami cholinesteraz oraz mu-chomorem sromotnikowym. Dlatego podjęłam próbę oceny przydatności hemoperfuzji w leczeniu tych właśnie zatruc.

Przedstawione badania wykazały w sposób bezsporny przydatność hemoperfuzji w leczeniu ciężkich zatruc lekami. Analizowano przebieg zatruc trzema różnymi grupami leków.

W zatruciach lekami nasenno-uspokajającymi (barbiturany, meprobamat, pochodne benzodiazepiny) ulegał skróceniu czas trwania śpiączki, intubacji i sztucznej wentylacji. Nie stwierdzono ciężkich powikłań ze strony układu oddechowego. Wszyscy pacjenci zostali wyleczeni. Uzyskano wielokrotne przyspieszenie własnego klirensu leków, skrócenie okresu półtrwania dla fenobarbitalu, cyklobarbitalu i mepro-

bamatu. Mniej efektywnie eliminowany był diazepam.

Należy więc przyjąć, że jeśli w zatruciach dwoma lekami równocześnie chociaż jeden z nich jest skutecznie eliminowany w czasie hemoperfuzji, to wykonanie tego zabiegu korzystnie wpływa na przebieg zatrucia.

Zatrucia tricyklicznymi antydepresantami są niezwykle groźne, ze względu na kardiotoksyczne działanie tych leków. Uzyskane w czasie hemoperfuzji parametry eliminacji nie wskazują na istotne przyspieszenie ich eliminacji z ustroju. Jednak u wszystkich chorych uzyskano wyraźną poprawę stanu klinicznego, a szczególnie układu krążenia. Pozwala to potwierdzić tezę, że nawet usunięcie z organizmu niewielkiej ilości trucizny może korzystnie wpłynąć na dalszy przebieg zatrucia (13).

W zatruciach digoksyną stosowano kolumny żywicze. Wyliczone parametry eliminacji wskazują, że digoksyna jest skutecznie adsorbowana na tych kolumnach, ulega skróceniu okresu półtrwania, a także w nieznacznym stopniu przyspieszony zostaje jej własny klirens. Jednak odzyskana ilość leku stanowiła niewielki ułamek przyjętej dawki. Mimo tego, również i w tych zatruciach stwierdzono wyraźną poprawę stanu klinicznego zatrutych pacjentek.

Zadziwiająco dobre efekty lecznicze uzyskano także w ostrych zatruciach karbaminianami, w przypadkach, gdzie było przeciwwskazane stosowanie antagonistów farmakologicznych. Ponadto wyliczone parametry eliminacji dla propoksuru wskazują, że związek ten jest dość skutecznie eliminowany. Niestety, brak kompletnych oznaczeń ilościowych uniemożliwił wyliczenie parametrów toksykokinetycznych.

Prezentowane wyniki pozwalają także na uznanie dużej przydatności tej metody w leczeniu zatruc muchomorem sromotnikowym. Zabiegi hemoperfuzji u chorych zatrutych muchomorem sromotnikowym były wykonywane stosunkowo późno, najczęściej w trzeciej dobie od momentu zatrucia, tak więc nie mogła to być metoda eliminacji tylko krążącej trucizny - amanityn. Prawdopodobnie w czasie zabiegów hemoperfuzji, wykonywanych już w okresie trwającej martwicy wątroby usuwane były z krążenia także trucizny endogenne.

Poprzez porównanie grup zatrutych pacjentów leczonych takimi samymi metodami zachowawczymi, a różniącymi się tym, że w jednej z nich wykonano hemoperfuzję, wykazano znacznie mniejszy stopień upośledzenia funkcji wątroby u chorych leczonych hemoperfuzją. Również czas normalizacji wyników badań biochemicznych był krótszy w grupie leczonych hemoperfuzją. Brak możliwości oznaczeń amanityn, a także stężeń aminokwasów aromatycznych czy innych fałszywych neurotransmiterów nie pozwalają na toksykokinetyczną ocenę wykonanych zabiegów.

Najwięcej wątpliwości może budzić przydatność hemoperfuzji w leczeniu zatruc związkami fosforoorganicznymi. Generalnie, uzyskane parametry eliminacji są niskie, wyliczone w niektórych przypadkach parametry toksykokinetyczne nie wskazują na istotne przyspieszenie ich eliminacji z ustroju. Ocenę przydatności hemoperfuzji z toksykokinetycznego punktu widzenia utrudnia fakt różnorodnej budowy chemicznej poszczególnych związków.

Podobnie jak w zatruciach muchomorem sromotnikowym, również i w zatruciach związkami fosforoorganicznymi porówna-

no dwie grupy chorych - leczonych tylko zachowawczo oraz zachowawczo i z zastosowaniem hemoperfuzji. Zaobserwowano interesujące różnice. Chorzy leczeni dodatkowo hemoperfuzją wymagali podawania mniejszych dawek atropiny oraz krótszy był u nich czas trwania śpiączki toksycznej. Porównując liczbę powikłań i zgonów wykazano, że było ich znamienne więcej w grupie zatrutych pacjentów leczonych tylko metodami zachowawczymi.

Należy mieć nadzieję, iż w najbliższym okresie uda się zorganizować wieloosrodkowe badania, które w oparciu o jednolitą metodę diagnostyczną i ścisłe ustalenie kryteriów do hemoperfuzji pozwolą uzyskać odpowiedź na wiele dręczących mnie pytań. Aby można było badać toksykokinetykę tych tak różnorodnych związków koniecznym jest posiadanie pracowni toksykologicznych, z wysokiej jakości aparaturą.

Koszty stosowanego leczenia tylko pozornie są bardzo wysokie. Leczeni przeze mnie pacjenci z reguły krócej przebywali w Oddziale Intensywnej Terapii i rzadziej występowały u nich wczesne i odległe powikłania zatruc.

Na uwagę zasługuje fakt, że bardzo rzadko zanotowano powikłania wynikające z samego przeprowadzenia zabiegu.

Polski klinicysta toksykolog, zajmujący się na co dzień tą dyscypliną kliniczną jest doskonale zorientowany, że zatrucia rozpatrywanymi w pracy substancjami chemicznymi przebiegają zazwyczaj ciężiej niż w innych krajach. Związane to jest z faktem przyjęcia dużej dawki trucizny, zazwyczaj drogą doustną, przy częstym, równoczesnym spożyciu alkoholu.

Toksykologia kliniczna jest stosunkowo młodą dyscypliną medyczną, w której trwają stałe poszukiwania najsku-

teczniejszych metod rozpoznawania i leczenia ostrych zatruc.
Mam nadzieję, że prezentowane przeze mnie wyniki badań przyczyniły się do zwiększenia skuteczności postępowania leczniczego w zatruciach o najcięższym przebiegu klinicznym.

STRESZCZENIE

Leczenie zatrutych pacjentów było poważnym problemem do czasów rozwoju i powszechnego wprowadzenia intensywnej terapii do toksykologii klinicznej. Choć śmiertelność w ostrych zatruciach wynosi około 1 - 1.5%, to jeśli zostaną poddane analizie przypadki najcięższych zatruc, wtedy okaże się, że śmiertelność w tej grupie jest znacznie wyższa i niewystarczające jest stosowanie tylko zasad intensywnej terapii. Koniecznym staje się zastosowanie metod pozaustrojowej eliminacji trucizn i ich toksycznych metabolitów.

Rozwój hemoperfuzji i dostępność kolumn nie uszkadzających elementów morfotycznych krwi spowodowały, że rozpoczęto stosowanie tej metody w leczeniu pacjentów zatrutych różnymi truciznami. Większość zagranicznych opracowań poświęcona jest ocenie skuteczności hemoperfuzji w leczeniu zatruc lekami, najczęściej pojedynczymi.

Specyfiką polskiej toksykologii klinicznej jest występowanie ciężkich zatruc po doustnym przyjęciu inhibitorów cholinesteraz - związków fosforoorganicznych i karbaminianów, po spożyciu grzybów - muchomora sromotnikowego, a także zatrucia równocześnie kilkoma lekami o różnym działaniu farmakologicznym.

W prezentowanej pracy przedstawiłam wyniki badań nad przydatnością hemoperfuzji w leczeniu ostrych zatruc wymienionymi wyżej truciznami.

Poddano analizie przebieg kliniczny zatruc u 114 pacjentów, hospitalizowanych w Klinice Toksykologii AM w latach 1980 - 1988. U 63 pacjentów wykonano 69 zabiegów hemoperfuzji, pozostali pacjenci (51) stanowili grupy porównawcze (byli to pacjenci leczeni tylko metodami zachowawczymi, przed okresem wprowadzenia hemoperfuzji w Klinice).

Przydatność hemoperfuzji w poszczególnych rodzajach zatruc oceniano w oparciu o ich przebieg, analizując odpowiednie dane kliniczne i biochemiczne, zależnie od rodzaju zatrucia.

Badano stężenie niektórych trucizn w surowicy krwi,

wykorzystując uzyskane wyniki do wyliczenia wybranych parametrów eliminacji i parametrów toksykokinetycznych.

Istotą metod pozaustrojowej eliminacji jest usuwanie trucizny z krwi, zanim trucizna ta osiągnie narządy krytyczne.

Po doustnym przyjęciu, trucizna ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego, przechodzi do krwi, gdzie w różnym stopniu wiąże się z białkami, a następnie ulega dystrybucji do tkanek i narządów. W dalszym etapie odbywa się eliminacja trucizny na drodze przemian metabolicznych lub wydalania w postaci niezmienionej przez nerki.

Szybkość z jaką zachodzą procesy wchłaniania, dystrybucji, biotransformacji i wydalania jest opisywana przez zastosowanie praw kinetyki i wyrażona modelami kompartmentowymi. Dostępność trucizny do usuwania metodami pozaustrojowej eliminacji określa kilka parametrów farmakokinetycznych, a do najważniejszych należą: objętość dystrybucji, wiązanie z białkami, rozpuszczalność w wodzie, szybkość osiągnięcia równowagi międzykompartmentowej.

Do metod pozaustrojowej eliminacji trucizny obecnie zalicza się dializę otrzewnową, hemodializę, hemofiltrację, plazmaferezę oraz hemoperfuzję. Skuteczność dializy otrzewnowej, hemodializy czy hemofiltracji jest uznana w przyspieszaniu eliminacji trucizn dobrze rozpuszczalnych w wodzie, posiadających niską wartość objętości dystrybucji, nie wiążących się z białkami. Do takich trucizn należą alkohole (etanol, metanol, glikol), lit, bromki. Plazmafereza jest przydatną metodą w przyspieszaniu eliminacji trucizn silnie wiążących się z białkami. Najmniejsze ograniczenia istnieją dla hemoperfuzji. Ani rozpuszczalność w wodzie ani stopień wiązania się z białkami nie decydują o skuteczności eliminacji. Istotnym ograniczeniem jest objętość dystrybucji i stopień wiązania się trucizn z białkami wewnątrzkomórkowymi.

Dlatego ta metoda pozaustrojowej eliminacji ma największe zastosowanie w leczeniu ostrych zatruc.

Skuteczność hemoperfuzji w przyspieszeniu eliminacji danej trucizny z ustroju jest badana poprzez porównanie klirensu hemoperfuzji z klirensiem ustrojowym danej substancji i ocenę czy własny klirens leku został w istotny sposób przy-

spieszony. Innym parametrem oceniającym efektywność pozaustrojowej terapii jest porównanie okresu półtrwania danej substancji w czasie i po zabiegu hemoperfuzji. Skrócenie okresu półtrwania wskazuje na efektywne przyspieszenie eliminacji.

Ponieważ nie zawsze było możliwe wykonywanie badań toksykologicznych u zatrutych pacjentów, dlatego za ocenę skuteczności hemoperfuzji przyjęto przebieg kliniczny zatruc, a parametry eliminacji służyły jako dodatkowe argumenty przemawiające za lub przeciw skuteczności tej metody eliminacji.

Ze względu na różne właściwości farmako- i toksykinetyczne trucizn oraz różny obraz kliniczny i przebieg zatruc badanymi substancjami uzyskane wyniki przedstawiono w trzech kolejnych rozdziałach.

U 16 pacjentów zatrutych lekami o różnym działaniu farmakologicznym wykonano 21 zabiegów hemoperfuzji, stosując w 19 przypadkach kolumny węglowe "Adsorba 300 C", a w 2 kolumny żywiczne "Hemoresin", kierując się klasycznymi wskazaniami podanymi przez Winchestera.

U 10 pacjentów zatrutych barbituranami (3 - fenobarbitalem i 7 - cyklobarbitalem) oraz meprobamatem, diazepamem i nitrazepamem wykonano 15 hemoperfuzji.

Wszyscy pacjenci zostali wyleczeni, czas trwania śpiączki, intubacji i sztucznej wentylacji ulegał wyraźnemu skróceniu. Nie stwierdzono u tych chorych ciężkich powikłań ze strony układu oddechowego. Uzyskano wielokrotne przyspieszenie klirensu osocznego barbituranów oraz wyraźne skrócenie okresu półtrwania tych leków. Podobne wyniki uzyskano dla meprobamatu. Wyraźnie mniejszą skuteczność eliminacji stwierdzono dla pochodnych benzodiazepiny. Tak więc mimo, że tylko jeden z zażytych leków był skutecznie eliminowany uzyskano wyraźnie korzystny wpływ hemoperfuzji na przebieg zatrucia.

Inny charakter mają zatrucia tricyklicznymi antydepresantami i różne są ich właściwości farmakologiczne. U 4 pacjentów zatrutych tymi lekami wykonano 4 zabiegi hemoperfuzji. Mimo nieuzyskania zadowalających parametrów eliminacji zaobserwowano wyraźnie korzystny wpływ wykonanych zabiegów na przebieg zatruc, przede wszystkim dotyczyło to ustąpienia zaburzeń rytmu serca, zagrażających życiu. Tak więc

usunięcie nawet niewielkiej ilości leku z kompartmentu centralnego może w istotny sposób wpłynąć na obraz zatrucia.

U 2 pacjentek zatrutych digoksyną wykonano 2 zabiegi hemoperfuzji, stosując kolumny żywicze. Uzyskano poprawę stanu klinicznego - ustąpienie zaburzeń rytmu, przyspieszeniu uległ klirens leku, skróceniu okres półtrwania.

Uzyskane wyniki upoważniają do uznania hemoperfuzji za przydatną metodę w leczeniu zatruc lekami, nawet jeśli tylko jeden z zażytych leków jest skutecznie eliminowany. W ciężkich zatruciach tricyklicznymi antydepresantami, mimo, że leki te nie spełniają w pełni kryteriów toksykokinetycznych do stosowania hemoperfuzji, metoda ta okazała się przydatna w leczeniu pacjentów nimi zatrutych.

Do czasu, aż powszechnie staną się dostępne specyficzne przeciwciała przeciwdigoksynowe, hemoperfuzja będzie przydatną metodą w leczeniu zatruc digoksyną.

Zatrucia inhibitorami cholinesteraz (związki fosforoorganiczne i karbaminiany) należą w naszej Klinice do zatruc najcięższych, głównie dlatego, że dochodzi do nich przez przyjęcie drogą doustną dużej dawki trucizny, najczęściej po uprzednim spożyciu alkoholu.

Analizie poddano przebieg zatruc u 13 pacjentów zatrutych różnymi związkami fosforoorganicznymi, u których wykonano 14 zabiegów hemoperfuzji, stosując kolumny węglowe "Adsorba 300 C". Wskazaniem do wykonania hemoperfuzji był III stopień ciężkości zatrucia, wg skali opracowanej w Klinice.

Uzyskane parametry eliminacji są niskie, nie wskazują na skuteczną eliminację tych związków, jakkolwiek w niektórych przypadkach uzyskano skrócenie okresu półtrwania w czasie hemoperfuzji. Niemożliwe było porównanie uzyskanych wyników z parametrami toksykokinetycznymi, ponieważ dla większości związków są one nieznane.

Celem oceny przydatności hemoperfuzji z punktu widzenia klinicznego porównano przebieg kliniczny zatruc w tej grupie pacjentów z przebiegiem zatruc u pacjentów leczonych tylko metodami zachowawczymi. Stwierdzono w grupie chorych leczonych hemoperfuzją wyraźnie krótszy czas trwania śpiączki toksycznej, wymagali oni podania mniejszej dawki atropiny. Porównując obie grupy chorych wykazano także znamienne

niższą liczbę powikłań i zgonów w grupie chorych leczonych hemoperfuzją.

W zatruciach karbaminianami, u 5 pacjentów wykonano 5 zabiegów hemoperfuzji, stosując kolumny węglowe "Adsorba 300C". Wskazaniem do wykonania zabiegu było niezyskiwanie poprawy w wyniku stosowanego leczenia zachowawczego i/lub nietolerancja atropiny. Wszyscy pacjenci zostali wyleczeni, uzyskano wysokie parametry eliminacji. Niestety brak dostatecznej liczby oznaczeń ilościowych uniemożliwił wyliczenie parametrów toksykokinetycznych.

Tak więc można przyjąć, że w zatruciach karbaminianami, w przypadkach gdy niemożliwe jest podawanie antagonistów farmakologicznych hemoperfuzja jest przydatną metodą w leczeniu zatrutych tymi związkami pacjentów.

Zatrucia muchomorem sromotnikowym występują sezonowo, ale również stanowią poważny problem diagnostyczny i leczniczy toksykologii klinicznej. Poszukuje się wciąż nowych metod leczenia. Dlatego od czasu wprowadzenia hemoperfuzji jest ona stosowana w terapii tych zatruc, niejako dodatkowo, poza metodami zachowawczymi.

Wskazaniem do wykonania hemoperfuzji u 29 chorych zatrutych muchomorem sromotnikowym było stwierdzenie co najmniej I stopnia ciężkości zatrucia w oparciu o kryteria ustalone w Klinice oraz potwierdzenie badaniem mikologicznym obecności zarodków muchomora sromotnikowego w treści przewod pokarmowego. Nie badano stężenia amanityn.

Przebieg zatruc w badanej grupie porównano z przebiegiem zatruc u chorych leczonych takimi samymi metodami zachowawczymi przed okresem wprowadzenia hemoperfuzji. Poprzez porównanie obu grup wykazano, że stopień upośledzenia funkcji wątroby badany stężeniem bilirubiny i poziomem protrombiny był znamienne niższy u chorych leczonych hemoperfuzją. Czas normalizacji aktywności transaminaz był znamienne krótszy w grupie pacjentów, u których wykonano hemoperfuzję. W grupie tej wszyscy chorzy zostali wyleczeni, w grupie pacjentów leczonych tylko metodami zachowawczymi zmarło 7 pacjentów.

Zabiegi hemoperfuzji były wykonywane stosunkowo późno, najczęściej w trzeciej dobie od zatrucia, tak więc nie mogła to być metoda eliminacji tylko amanityn. Prawdopodobnie

w czasie zabiegów hemoperfuzji wykonywanych już w okresie trwającej martwicy wątroby usuwane były z krążenia także trucizny endogenne.

Brak możliwości badania stężenia amanityn nie pozwolił na ocenę skuteczności hemoperfuzji z toksykokinetycznego punktu widzenia, jednak ocena kliniczna przebiegu zatruc wskazuje na przydatność hemoperfuzji w leczeniu zespołu sromotnikowego.

Spośród 63 pacjentów poddanych zabiegom hemoperfuzji tylko u pięciu wystąpiły powikłania zabiegu, ale nie stanowiły one problemu leczniczego i nie miały wpływu na przebieg zatruc.

Przedstawione wyniki badań pozwalają na uznanie przydatności hemoperfuzji w leczeniu zatruc lekami mieszanymi, karbaminianami i muchomorem sromotnikowym. Ocena skuteczności tej metody w leczeniu zatruc związkami fosforoorganicznymi budzi wątpliwości i mam nadzieję, że dalsze wielośrodkowe badania w tym kierunku pozwolą na sformułowanie jednoznacznej opinii.

PISMIENICTWO

1. Armitage P.: Metody statystyczne w badaniach medycznych. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 1987.
2. Bakuła S., Cichoń R., Forycki Z., Świca P., Wojtowicz A., Kamiński M., Janicki S., Zielkiewicz J.: Ocena przydatności węglowej kolumny hemoperfuzyjnej własnej produkcji w leczeniu doświadczalnego zatrucia barbituranami. Pol. Tyg. Lek., 1985, 40, 8, 217-219.
3. Bakuła S., Zegarski W., Wojtowicz A.: Hemoperfuzja w leczeniu ostrych zatruc. Pol. Tyg. Lek., 1985, 40, 8, 213-215.
4. Baldamus C.A.: Clinical value and technical feasibility of long-term hemofiltration. *asaio J.*, 1983, 6, 4, 192-196.
5. Baldamus C.A., Quellhorst E.: Outcome of long-term hemofiltration. *Kidney Int.*, 1985, 28, suppl.17, S-41-S-46.
6. Bayer M.J.: Insecticide poisoning. W: "Toxicologic Emergencies", red. Bayer M.J., Rumack B.H., Wanke L.A.; wyd. Robert J. Brady Company, 1984, 239-248.
7. Bismuth C., Conso F., Wattel F., Gosselin B., Lambert H., Genestal M.: Coated activated charcoal hemoperfusion: experience of French Antipoison Centers about 60 cases. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1979, 21, suppl., 2-4.
8. Blye E., Lorch J., Cortell S.: Extracorporeal therapy in the treatment of intoxication. *Am. J. Kidney Dis.*, 1984, 3, 5, 321-338.
9. Bochner F., Carruthers G., Kampmann J., Steiner J.: Hand-

- book of Clinical Pharmacology. Wyd. Little, Brown and Company, Boston/Toronto, 1983.
10. Bonetti E., Derezini M., Fiume L.: Increased penetration of amanitine into hepatocytes when conjugated with albumin. Arch. Toxicol., 1976, 35, 1, 69-73.
 11. Boroń P., Prokopowicz D., Mięgoć H.: Plazmafereza w leczeniu zatruc grzybami. Pol. Tyg. Lek., 1987, 42, 39, 1215-1219.
 12. Bowman W.C., Rand M.J.: Hypnotics and sedatives. W: "Textbook of Pharmacology". wyd. Blackwell Scientific Publications, 1980, 8.1-8.12.
 13. Broe M.E.de, Bismuth C., Groot G.de, Heath A., Okonek S., Ritz D.R., Verpooten G.A., Volans G.N., Widdop B.: Haemoperfusion - a useful therapy for a severely poisoned patient? Human Toxicol., 1986, 5, 11-14.
 14. Casarett L.J.: Origin and scope of toxicology. W: "Toxicology. The Basic Science of Poisons", red. Casarett L.J., Doull J., wyd. Macmillan Publishing Co., Inc., 1975, 3-10.
 15. Casarett L.J.: Toxicologic evaluation. W: ibidem, 11-25.
 16. Chang T.M.S.: Assessments of clinical trials of charcoal hemoperfusion in uremic patients. Clin. Nephrol., 1979, 11, 2, 111-119.
 17. Chang T.M.S.: Controversies and issues in hemoperfusion. Artif. Organs, 1981, 5, suppl., 10-15.
 18. Cholewa L.: Differences in numbers and in clinical pictures of mushroom poisonings hospitalized in the Toxicological Clinic in Kraków during the period 1967-1975. Acta Pharm. Toxicol., 1977, 41, suppl. 2, 543-550.

19. Cholewa L., Wiernikowski A.: Klinische Probleme der Knollenblätterpilzvergiftung. W: Diagnose und Therapie Akuter Intoxicationen, wyd. von Klaus Müller, Leipzig, 1982, 32-37.
20. Cichoń R., Zegarski W.: Hemoperfuzja - aktualny stan badań i możliwości zastosowań. Farm. Pol., 1984, 40, 3, 137-144.
21. Collins A.J., Keshaviah P., Ilstrup K.M., Shapiro F.: Clinical comparison of hemodialysis and hemofiltration. Kidney Int., 1985, 28, suppl.17, S-18-S-22.
22. Colombi A.: Dializa otrzewnowa. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 1984.
23. Cooney T.G.: Cyclic antidepressants. W: "Toxicologic Emergencies", red. Bayer M.J., Rumack B.H., Wanke L.A., wyd. Robert J. Brady Company, 1984, 127-143.
24. Coye M.J., Barnett P.G., Midtling J.E., Velasco A.R., Romero P., Clements C.L., Rose T.G.: Clinical confirmation of organophosphate poisoning by serial cholinesterase analyses. Arch. Intern. Med., 1987, 147, 438-442.
25. Crome P.: Poisoning due to tricyclic antidepressant overdose: clinical presentation and treatment. Med. Toxicol., 1986, 1, 4, 261-285.
26. Cutler R.E., Forland S.C., Hammond P.G.J., Evans J.R.: Extracorporeal removal of drugs and poisons by hemodialysis and hemoperfusion. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1987, 27, 169-191.
27. Danek A.: Żarys farmakokinetyki klinicznej. Akademia Medyczna im. M.Kopernika w Krakowie. Kraków 1980 (skrypt)

28. Danysz A.: Podstawy farmakokinetyki klinicznej. Pol. Tyg. Lek., 1987, 42, 51-52, 1611-1614.
29. Ellenhorn M.J., Barceloux D.G.: Antidepressants. W: Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning", wyd. Elsevier, New York, Amsterdam, London, 1988, 402-415.
30. Ellenhorn M.J., Barceloux D.G.: Pesticides. W: ibidem, 1070-1078.
31. Ellenhorn M.J., Barceloux D.G.: Mushrooms. W: ibidem, 1324-1351.
32. Enger E.: General management of the poisoned patient. Acta Pharmacol. Toxicol., 1977, 41, suppl.2, 19-25.
33. Erdmann W.D.: Antidotbehandlung bei Alkyphosphatvergiftungen. Arch. Toxicol., 1968, 24, 1, 30-40.
34. Faulstich H., Talas A., Wellhöner H.H.: Toxicokinetics of labeled amatoxins in the dog. Arch. Toxicol., 1985, 56, 3, 190-194.
35. Floersheim G.L.: Treatment of human amatoxin mushroom poisoning. Myths and advances in therapy. Med. Toxicol. 1987, 2, 1, 1-9.
36. Gallagher E.J., Howland M.A., Greenblatt H.: Hemolysis following treatment of theophylline overdose with coated charcoal hemoperfusion. J. Emerg. Med., 1987, 5, 19-22.
37. Garber M: Carbamate poisoning: the "other" insecticide. Pediatrics, 1987, 79, 5, 734-738.
38. Garella S.: Extracorporeal techniques in the treatment of exogenous intoxications. Kidney Int., 1988, 33, 735-754.
39. Garella S., Lorch J.A.: Use of dialysis and hemoperfusion in drug overdose - an overview. W: "Clinical Use of

- Drugs in Patients with Kidney and Liver Disease", wyd. Anderson R.J., Schrier R.W., Philadelphia, Saunders, 1981, 296-309.
40. Gibson T.P.: Comparison of XAD-4 and charcoal hemoperfusion for removal of digoxin and digitoxin. *Kidney Int.*, 1980, 18, suppl. 10, S-101-S-105.
 41. Gilfrich H.J., Kasper W., Meinertz T., Okonek S., Bork R: Successful treatment of massive digitoxin overdose by charcoal hemoperfusion. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1979, 21, suppl. 18-19.
 42. Goldberg M.J., Spector R., Park G.D., Roberts R.J.: An approach to the management of the poisoned patient. *Arch. Intern. Med.*, 1986, 146, 1381-1385.
 43. Golper T.A.: Continuous arteriovenous hemofiltration in acute renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 1985, 6, 6, 373-386.
 44. Golper T.A., Bennett W.M.: Drug removal by continuous arteriovenous haemofiltration. A review of the evidence in poisoned patients. *Med. Toxicol.*, 1988, 3, 341-349.
 45. Gossel T.A., Bricker J.D.: Pesticides. W: "Principles of Clinical Toxicology", wyd. Raven Press, New York, 1984, 128-134.
 46. Groot G. de: Haemoperfusion in clinical toxicology. A pharmacokinetic evaluation. PhD-thesis. University of Utrecht, The Netherlands, 1982.
 47. Groot G.de, Heijst A.N.P.van, Maes R.A.A.: Charcoal hemoperfusion in the treatment of two cases of acute carbamazepine poisoning. *Clin. Toxicol.*, 1984, 22, 4, 349 - 362.

48. Groot G.de, Maes R.A.A., Heijst A.N.P.van: The use of haemoperfusion in the elimination of absorbed drug mixtures in acute intoxications. *Neth. J. Med.*, 1977, 20, 142-148.
49. Groot G.de, Maes R.A.A., Heijst A.N.P.van: An evaluation of the use of hemoperfusion in acute poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1979, 21, suppl., 8-11.
50. Groszek B., Chrostek-Maj J., Zajac J., Kała M., Dudek J.: Hemoperfuzja w leczeniu ostrych zatruc pochodnymi kwasu karbaminowego. W: II Sympozjum "Postęp Toksykologii Klinicznej, XX lat działalności Kliniki Toksykologii AM w Krakowie", red. J. Pach, A. Wiernikowski, Kraków, 1986, 50-56.
51. Groszek B., Kłys M., Pach J., Marek Z.: Hemoperfuzja w ostrym zatruciu meprobamatem i luminalem. *Arch. Med. Sąd. Krym.*, 1988, 38, 2, 70-74.
52. Groszek B., Pach J., Bogusz M.: Zastosowanie hemoperfuzji w leczeniu ostrych zatruc związkami fosforoorganicznymi drogą doustną. *Pol. Tyg. Lek.*, 1987, 42, 11, 318-321.
- The comparison of effectiveness of different methods treatment in acute oral poisonings by organophosphate pesticides. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1987, 29, suppl. 2, 102 (abstract).
53. Gurland H.J.: Plasmapheresis. *Artif. Organs*, 1981, 5, suppl., 16-17.
54. Gurland H.J.: Hemoperfusion in the treatment of uremia. *Kidney Int.*, 1985, 28, suppl. 17, S-47-S-49.
55. Gurland H.J., Samtleben W., Blumenstein M.: Review article: Therapeutic plasmapheresis; present state and fu-

- ture aspects. *Life Support Syst.* 1983, 1, 1, 61-70.
56. Guzzardi L., Bayer M.J.: Emergency management of the poisoned patient. W: "Toxicologic Emergencies", red. Bayer M.J., Rumack B.H., Wanke L.A., wyd. Robert J. Brady Company, 1984, 1-17.
57. Haakmeester G.J., Oe P.L., Faber D.B.: Treatment of a severe butobarbitone intoxication with charcoal haemoperfusion columns. W: "Toxicological Aspects", wyd. A. Kovatsis, Thessaloniki, Greece, 1980, 164-169.
58. Hampel G., Crome P., Widdop B., Goulding R.: Experience with fixed-bed charcoal haemoperfusion in the treatment of severe drug intoxication. *Arch. Toxicol.*, 1980, 45, 2, 133-141.
59. Hampel G., Wiseman H., Widdop B.: Acute poisoning due to hypnotics: The role of haemoperfusion in clinical perspective. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1979, 21, suppl., 4-6.
60. Hanke J., Piotrowski J.K.: Biochemiczne podstawy toksykologii. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 1984.
61. Hruby K., Csomos G., Fuhrmann M., Thaler H.: Chemotherapy of *Amanita phalloides* poisoning with intravenous Silibinin. *Human Toxicol.*, 1983, 2, 183-195.
62. Hruby K., Lenz K., Druml W., Kleinberger G., Fila P.: Elimination of chlorfenvinphos by different hemoperfusion systems. *Arch. Toxicol.*, 1982, suppl. 5, 382-385.
63. Hutson D.H., Logan C.J.: Detoxification of the organophosphorus insecticide chlorfenvinphos by rat, rabbit and human liver enzymes. *Xenobiotica*, 1986, 16, 1, 87-93.

64. Iglesia F. de la, Sturgess J.M., Feuer G.: New approaches for the assessment of hepatotoxicity by means of quantitative functional-morphological interrelationships. W: "Toxicology of the Liver", red. Plaa G.L., Hewitt W.R., wyd. R.L. Dixon, Raven Press, New York, 1982, 47-102.
65. Jacobsen D., Frederichsen P.S., Knutsen K.M., Sørum Y., Talseth T., Ødegaard O.R.: A prospective study of 1212 cases of acute poisoning: general epidemiology. Human Toxicol., 1984, 3, 93-106.
66. Jacobsen D., Frederichsen P.S., Knutsen K.M., Sørum Y., Talseth T., Ødegaard O.R.: Clinical course in acute self-poisonings: A prospective study of 1125 consecutively hospitalised adults. Human Toxicol., 1984, 107-116.
67. Jacobsen D., McMartin K.E.: Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. Med. Toxicol., 1986, 1, 5, 309-334.
68. Jacobsen D., Wiik-Larsen E., Saltvedt E., Bredesen J.E.: Meprobamate kinetics during and after terminated hemoperfusion in acute intoxications. Clin. Toxicol., 1987, 25, 4, 317-331.
69. Jaeger A.: Toxicokinetics in clinical toxicology. Vet. Hum. Toxicol., 1987, 29, suppl. 2, 31-33.
70. Jaeger A., Jehl F., Flesch F., Sauder P., Kopferschmitt J., Minck R., Mantz J.M.: Alpha and beta amanitin kinetics in Amanita phalloides poisoning. Vet. Hum. Toxicol., 1987, 29, suppl. 2, 104. (abstract).
71. Jaeger A., Mangin P., Sauder P., Jaegle M.L., Lugnier

- A., Kopferschmitt J., Mantz J.M.: Toxicokinetic study of tricyclic antidepressants. Clin. Toxicol., 1985, 23, 4-6, 426 (abstract).
72. Jankowska I., Ryżko J., Kurył T., Socha J.: Przydatność oznaczania amantyny metodą RIA w diagnostyce zatrucia muchomorem sromotnikowym u dzieci. Pol. Tyg. Lek., 1988, 43, 18-19, 585-588.
73. Jui J.: Food poisoning. W: "Toxicologic Emergencies", red. Bayer M.J., Rumack B.H., Wanke L.A., wyd. Robert J. Brady Company, 1984, 273-308.
74. Kendrick B., Shimizu A.: Mushroom poisoning - analysis of two cases, and a possible new treatment - plasmapheresis. Mycologia, 1984, 76, 3, 448-453.
75. Klaassen C.D.: Absorption, distribution, and excretion of toxicants. W: "Toxicology. The basic science of poisons", red. Casarett L.J., Doull J., wyd. Macmillan Publishing Co., Inc., 1975, 26-44.
76. Kręys M., Kosuń J., Pach J., Kamenczak A.: Carbofuran poisoning of pregnant woman and foetus per ingestionem. (W druku - Foren. Scienc.).
77. Kokot F., Pietrek J., Seredyński M.: Influence of hemoperfusion on plasma levels of hormones and beta-methyl-digoxin. Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc., 1978, 15, 604.
78. Königshausen T., Altrogge G., Hein D., Grabensee B., Putter D.: Hemodialysis and hemoperfusion in the treatment of most severe INH-poisoning. Vet. Hum. Toxicol., 1979, 21, suppl., 12-15.
79. Köppel C., Forycki Z., Ibe K.: Hemoperfusion in severe

- dimethoate poisoning. *Intensive Care Med.*, 1986, 12, 2, 110-112.
80. Kramer P., Bohler J., Kehr A., Grone H.J., Schrader J., Matthaei D., Scheler F.: Intensive care potential of continuous arteriovenous hemofiltration. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 1982, 28, 28-32.
81. Kulling P., Persson H.: Role of the intensive care unit in the management of the poisoned patient. *Med. Toxicol.*, 1986, 1, 5, 375-386.
82. Lauer A., Saccaggi A., Ronco C., Belledonne M., Glabman S., Bosch J.P.: Continuous arteriovenous hemofiltration in the critically ill patient. *Ann. Intern. Med.*, 1983, 99, 4, 455-460.
83. Lorch J.A., Garella S.: Hemoperfusion to treat intoxications. *Ann. Intern. Med.*, 1979, 91, 301-304.
84. Losgen H., Brunner G., Zens M., Fink P.C., Schmidt F.W.: Removal of toxic metabolites by plasma exchange in hepatic failure. *Artif. Organs*, 1981, 5, suppl., 162-163.
85. Marosi G., Iván J., Nagymajtényi L.: Cardiodepression in organophosphate poisonings. *Arch. Toxicol.*, 1985, suppl. 8, 289-291.
86. Martin J.: *Podstawy matematyki i statystyki*. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 1972.
87. Mercuriali F., Sirchia G.: Plasma exchange for mushroom poisoning. *Transfusion*, 1977, 17, 6, 644-646.
88. Midtling J.E., Barnett P.G., Coye M.J., Velasco A.R., Romero P., Clements C.L., O'Malley M.A., Tobin M.W., Rose T.G., Monosson I.H.: Clinical management of field worker organophosphate poisoning. *West. J. Med.*, 1985,

142, 514-518.

89. Minton N.A., Murray V.S.G.: A review of organophosphate poisoning. *Med. Toxicol.*, 1988, 3, 350-375.
90. Molina R., Fabian C., Cowley B.: Use of charcoal hemoperfusion with sequential hemodialysis to reduce serum methotrexate levels in a patient with acute renal insufficiency. *Am. J. Med.*, 1987, 82, 350-352.
91. Monchy J.G.R. de, Snoek W.J., Sluiter H.J., Uges D.R.A., Meyer S., Jager A.E.J.de: Treatment of severe parathion intoxication. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1979, 21, suppl., 115-117.
92. Morgade C., Barquet A.: Body distribution of malathion and its metabolites in a fatal poisoning by ingestion. *J. Toxicol. Environ. Health*, 1982, 10, 321-325.
93. Musiał J., Głuszko P.: Zaburzenia krzepnięcia krwi w krążeniu pozaustrojowym. *Pol. Tyg. Lek.*, 1987, 42, 30, 899-902.
94. Musiałowicz E., Jeske J., Kubasiewicz S., Muszyński J.: Zatrucia pestycydami fosforoorganicznymi o wyjątkowo ciężkim przebiegu leczone dużymi dawkami atropiny. *Studia i Materiały Monograficzne IMP w Łodzi*, 1980, 1, 154-159.
95. Musiałowicz E., Sinczuk-Wałczak H., Jeske J.: Późne powikłania po przebyłym ciężkim zatruciu insektycydami fosforoorganicznymi. *Studia i Materiały Monograficzne IMP w Łodzi*, 1980, 1, 149-153. 149-153.
96. Muszyński J., Jeske J., Musiałowicz E.: Nowe metody terapeutyczne w leczeniu zatruc pestycydami. *Studia i Materiały Monograficzne IMP w Łodzi*, 1980, 1, 166-169.

97. Nagler J., Braeckman R.A., Willems J.L., Verpooten G.A., Broe M.E.de: Combined hemoperfusion-hemodialysis in organophosphate poisoning. *J. App. Toxicol.*, 1981, 1, 4, 199-201.
98. Nelson T.C., Burritt M.F.: Pesticide poisoning, succinylcholine induced apnea, and pseudocholinesterase. *Mayo Clin. Proc.*, 1986, 61, 750-752.
99. Norton T.R.: Metabolism of toxic substances. W: "Toxicology. The basic science of poisons", red. Casarett L.J. Doull J., wyd. Macmillan Publishing Co., Inc., 1975, 45-132.
100. Okonek S.: Hemoperfusion with coated activated charcoal in the treatment of organophosphate poisoning. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1977, 41, suppl. 2, 85-90.
101. Okonek S., Albert F.W.: Elimination von Alkylphosphaten durch Hämoperfusion: Experimentelle Untersuchungen und Befunde aus der Humankasuistik. *Anaesthesist*, 1976, 25, 572-578.
102. Okonek S., Gilfrich H.J.: In vitro and in vivo trials carried out to determine the efficacy of hemoperfusion in severe digitalis intoxication. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1979, 21, suppl., 15-17.
103. Okonek S., Reininghaus I., Setyadharma H., Gaudron P.: An economical hemoperfusion system to determine in vitro clearances of various poisons with different adsorbents. *Arch. Toxicol.*, 1980, 46, 3/4, 215-220.
104. O'Regan S., Robitaille P.O., Mongeau J.G., Yazbeck J., Boisvert F.: Charcoal hemoperfusion for drug and poison intoxication in pediatric patients. *Dial. Transpl.*,

1985, 14, 11, 609-611.

105. Pach J.: Intensywna terapia w toksykologii - definicja i wskazania do jej stosowania. Materiały Sympozjum Intensywnej Terapii, Poznań, 1970, 25.
106. Pach J., Cholewa L., Marek Z., Bogusz M., Groszek B.: Analysis of predictive factors in acute carbon monoxide poisoning. Vet. Hum. Toxicol., 1979, 21, suppl., 158.
107. Pach J., Groszek B., Bogusz M.: Haemoperfusion in the treatment of acute poisoning with organophosphate pesticides. Mat. Med. Polona, 1987, 19, 2(62), 118-121.
----- V-th Joint Meeting EAPCC, Utrecht, 1985, 44, (abstract).
108. Pach J., Groszek B., Bogusz M., Huszno B., Czeczółtko B.: Ostre wymuszone zatrucie środkami wybuchowymi drogą doustną. Arch. Med. Sąd. Krym., 1980, 30, 321.
109. Pach J., Groszek B., Brandys J., Negrusz A.: Zastosowanie hemoperfuzji w leczeniu ostrego zatrucia preparatem Reladorm. Pol. Tyg. Lek., 1987, 42, 11, 333-334.
110. Pach J., Groszek B., Huszno B., Szczudrawa J., Kroch S.: Ostre zatrucie czterochlorkiem węgla i trójchloroetylenem drogą wziewną i przez skórę. Arch. Med. Sąd. Krym., 1981, 31, 73.
111. Pach J., Kuśmiderski J., Pach D., Mitka A.: Computer tomography of brain in acute intoxication by cholinesterase inhibitors. Vet. Hum. Toxicol., 1987, 29, suppl. 2, 139-141.
112. Pach J., Wiernikowski A., Chrostek-Maj J., Zając J.J.: Zastosowanie metod pozaustrojowej eliminacji trucizn w zatruciu muchomorem sromotnikowym. Probl. Zdrowia i

Higieny, 1987, 32, 1, 282-297.

113. Pach J., Wiernikowski A., Groszek B., Chrostek-Maj J.:
Klinika i leczenie ostrych zatruc związkami fosforoorganicznymi i karbaminianami. *Pestycydy*, 1987, 3/4, 99-107.
114. Pach J., Zajac J.J., Chrostek-Maj J., Wiernikowski A.:
Porównanie skuteczności różnych modeli postępowania leczniczego w ostrym zatruciu muchomorem sromotnikowym. *Pol. Tyg. Lek.*, 1987, 42, 11, 322-324.
115. Pach J., Żabicki J., Macheta A.: Intensywne leczenie w zatruciach gazami duszającymi chemicznie. *Materiały Naukowe V Zjazdu Anestezjologów Polskich*, 1970, 120.
116. Pedersen R.S.: Haemoperfusion in tricyclic antidepressants poisoning. *Lancet*, 1980, 1, 154-155.
117. Pelfrene A.F.: Acute poisonings by carbamate insecticides and oxyme therapy. *J. Toxicol. Clin. Exp.*, 1986, 6, 5, 313-318.
118. Pentel P.R., Benowitz N.L.: Tricyclic antidepressant poisoning. Management of arrhythmias. *Med. Toxicol.*, 1986, 1, 2, 101-121.
119. Pentz R., Brunn J.: Hämo-perfusion mit Adsorberharz XAD-4 bei einer extrem schweren Parathion - Vergiftung. *Arch. Toxicol.*, 1979, 42, 4, 311-315.
120. Peterson R.G., Peterson L.N.: Cleansing the blood. Hemodialysis, peritoneal dialysis, exchange transfusion, charcoal hemoperfusion, forced diuresis. *Pediatr. Clin. North Am.*, 1986, 33, 3, 675-689.
121. Pond S.M.: Role of repeated oral doses of activated charcoal in clinical toxicology. *Med. Toxicol.*, 1986,

- 1, 1, 3-11.
122. Pond S.M., Olson K.R., Woo O.F., Osterloh J.D., Ward R.E., Kaufman D.A., Moody R.R.: Amatoxin poisoning in Northern California 1982 - 1983. *West. J. Med.*, 1986, 145, 204-209.
123. Pontal P.G., Bismuth C., Baud F., Galliot M., Elkhoully M.: Respective roles of gastric lavage, hemodialysis, hemoperfusion, diuresis and hepatic metabolism in the purification of meprobamate. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1982, 24, suppl., 63-65.
124. Prischl F., Donner A., Grimm G., Smetana R., Hruby K.: Value of Flumazenil in benzodiazepine self-poisoning. *Med. Toxicol.*, 1988, 3, 4, 334-339.
125. Quellhorst E.A., Schuenemann B., Hildebrand U.: Morbidity and mortality in long term hemofiltration. *asaio J.*, 1983, 6, 4, 185-191.
126. Rommes J.H., Sangster B., Meyling F.H.J.G., Daha M.R., Heijst A.N.P.van: The influence of haemoperfusion on white cells, immunoglobulin concentrations and the complement system in the treatment of intoxications. *Arch. Toxicol.*, 1983, 52, 2, 149-156.
127. Rosenbaum J.L.: Hemoperfusion for acute drug intoxication. *Kidney Int.*, 1980, 18, suppl. 10, S-106-S-108.
128. Rosenbaum J.L., Kramer M.S., Raja R.: Resin hemoperfusion for acute drug intoxication. *Arch. Intern. Med.*, 1976, 136, 263-266.
129. Różga J., Jeppson B., Szczerbań J.: Zaburzenia mózgowie w chorobach wątroby, nerek i posocznicy. *Pol. Tyg. Lek.* 1987, 42, 38, 1171-1174.

130. Rump S., Borkowska G.: Działanie lecznicze pro-2-PAM w zatruciach związkami fosforoorganicznymi. *Studia i Materiały Monograficzne IMP w Łodzi*, 1980, 1, 160 - 165.
131. Rusiecki W.: Toksykologia środków ochrony roślin. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 1973.
132. Sangster B., Heijst A.N.P. van, Sixma J.J.: The influence of haemoperfusion on haemostasis and cellular constituents of the blood in the treatment of intoxications. *Arch. Toxicol.*, 1981, 47, 269-278.
133. Schaefer K., v.Herrath D., Gullberg C.A., Asmus G., Hrf-ler M., Offermann G., Cremeer H., Heuck C.C., Ritz E.: Chronic hemofiltration. A critical evaluation of a new method for the treatment of blood. *Artif. Organs*, 1978, 2, 4, 386-394.
134. Scherrmann J.M., Doorn A.W.J. van: Charcoal haemoperfusion for acute intoxication: vitro and vivo experiments. W: "Toxicological Aspects", wyd. Kovatsis A., Thessaloniki, Greece, 1980, 96-117.
135. Shannon M., Fish S.S., Lovejoy jr. F.H.: Cathartics and laxatives. Do they still have a place in management of the poisoned patient? *Med. Toxicol.*, 1986, 1, 4, 247-252.
136. Sharff J., Bayer M.J.: Toxicity of cardiac drugs. W: "Toxicologic Emergencies", red. Bayer M.J., Rumack B.H., Wanke L.A., wyd. Robert J. Brady Company, 1984, 145-155.
137. Smith J.W., Asanuma Y., Malchesky P.S., Kayashima K., Nose Y.: Treatment of hepatic dysfunction using membrane plasmapheresis with sorptive plasma detoxification.

Artif. Organs, 1981, 5, suppl., 828-832.

138. Smolarz A., Roesch E., Lenz E., Neubert H., Abshagen P.: Digoxin specific antibody (Fab) fragments in 34 cases of severe digitalis intoxication. Clin. Toxicol., 1985, 23, 4-6, 327-340.
139. Socha J., Ryżko J., Burda-Muszyńska B.: Leczenie ostrej niewydolności wątroby po zatruciu grzybami. Ped. Pol., suppl. "Intensywna terapia u dzieci", Materiały Konferencji Naukowej, Wałbrzych, 1984, 240-250.
140. Stead A.H., Moffat A.C.: A collection of therapeutic, toxic and fatal blood concentrations in man. Hum. Toxicol., 1983, 3, 437-464.
141. Stolshek B.S., Osterhout S.K., Dunham G.: The role of digoxin-specific antibodies in the treatment of digitalis poisoning. Med. Toxicol., 1988, 3, 3, 167-171.
142. Sullivan J.B. jr: Immunotherapy in the poisoned patient. Overview of present applications and future trends. Med. Toxicol., 1986, 1, 1, 47-60.
143. Sułek K., Kłos M.: Plazmafereza lecznicza - obecne możliwości i ich perspektywy. Pol. Tyg. Lek., 1987, 42, 39, 1211-1214.
144. Szczeklik A., Wiernikowski A., Musiał J., Woźny E.: Serum cobalt-activated acylase and γ -glutamyl transpeptidase activities in toxic hepatitis. Gut, 1975, 16, 626-629.
145. Szczeklik A., Wiernikowski A., Musiał J., Woźny E.: Acylaza aktywowana kobaltem w surowicy krwi u chorych zatrutych grzybami. Pol. Tyg. Lek., 1976, 31, 20, 849-851.

146. Szostak D.: Metabolizm aminokwasów w encefalopatii wątrobowej. Wiad. Lek., 1983, 41, 5, 327-335.
147. Todd J.U.: Do measures to enhance drug removal save life? Lancet, 1984, 1, 331.
148. Trafford J.A.P., Jones R.H., Evans R., Sharp P., Sharpstone P., Cook J.: Haemoperfusion with R-004 Amberlite resin for treating acute poisoning. Br. Med. J., 1977, 2, 1453-1456.
149. Trznadel K., Walasek L., Kidawa Z., Lutz W.: Comparative studies on the effect of hemoperfusion and hemodialysis on the elimination of some uremic toxins. Clin. Nephrol., 1978, 10, 229.
150. Urbański R.: Wybrane zagadnienia patogenezy i leczenia zatruc związkami fosforoorganicznymi. Biul. WAM, 1988, 31, 1, 20-28.
151. Vale A., Meredith T., Buckley B.: ABC of poisoning. Eliminating poisons. Br. Med. J., 289, 366-369, 1984.
152. Verpooten G.A., Broe M.E.de: Prediction of the efficacy of hemoperfusion and hemodialysis in severe poisoning. Arch. Toxicol., 1982, suppl. 5, 304-306.
153. Vesconi S., Langer M., Iapichino G., Constantino D., Busi C., Fiume L.: Therapy of cytotoxic mushroom intoxication. Crit. Care Med., 1985, 13, 5, 402-406.
154. Wanke L.A.: Toxicokinetics. W: "Toxicologic Emergencies", red. Bayer M.J., Rumack B.H., Wanke L.A., wyd. Robert J. Brady Company, 1984, 19-35.
155. Wanke L.A.: Prevention of absorption: dilution, emesis, gastric lavage, adsorption, catharsis. W: ibidem, 37-51.

156. Wanke L.A., Bennett W.M.: Enhancement of elimination: diuresis, peritoneal dialysis, hemodialysis and hemoperfusion. W: *ibidem*, 53-67.
157. Wauters J.P., Rossel C., Farquet J.J.: Amanita phalloides poisoning treated by early charcoal haemoperfusion *Br. Med. J.*, 1978, 2, 6150, 1465.
158. Wellhöner H.H.: Calculation of pharmacokinetic parameters from hemodialysis or hemoperfusion data - a mathematical treatise. *Arch. Toxicol.*, 1983, 53, 1, 17-31.
159. Wellhöner H.H.: Predicative calculation of the efficiency of hemodialysis or hemoperfusion for the removal of drugs from the body. *Arch. Toxicol.*, 1985, 56, 3, 182-189.
160. Wheeler-Usher D.H., Wanke L.A., Bayer M.J.: Gastric emptying: Risk versus benefit in the treatment of acute poisoning. *Med. Toxicol.*, 1986, 1, 2, 142-153.
161. Wieland T.: The toxic peptides from Amanita mushrooms. *Int. J. Peptide Protein Res.*, 1983, 22, 257-276.
162. Wiernikowski A., Cholewa L.: Zasady postępowania diagnostycznego w zatruciach grzybami trującymi ze szczególnym uwzględnieniem rozpoznania i leczenia zatruc mucho morem sromotnikowym. *Przegl. Lek.*, 1978, 35, 617.
163. Wiernikowski A., Cholewa L.: Acylaza aktywowana kobaltem w zatruciach grzybami. *Folia Med. Cracov.*, 1980, 22, 3-4, 319-329.
164. Wiernikowski A., Groszek B., Chrostek-Maj J.: Ciężkie zatrucie Lebaycidem wyleczone siarczanem atropiny o łącznej dawce 42 500 mg. *Przegl. Lek.*, 1983, 40, 407-409.
165. Willems J.L., Bisschop H.C. de, Braeckman R.A., Schryver

- E.P.de: Fate of organophosphorus compounds in animals and man. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1987, 29, suppl. 2, 102 (abstract).
166. Winchester J.F.: Hemoperfusion. W: "Replacement of Renal Function by Dialysis", wyd. Drukker W., Parsons F.M., Maher J.F., Martinus Nijhoff Publishers, The Hague, Boston, 1983, 305-322.
167. Winchester J.F., Ash S.R.: Hemoperfusion for uremia: past, present and future. *Kidney Int.*, 1985, 28, suppl. 17, S-127-S-130.
168. Woo O.F., Pond S.M., Benowitz N.L., Olson K.R.: Benefit of hemoperfusion in acute theophylline intoxication. *Clin. Toxicol.*, 1984, 22, 411-424.
169. Zimmerman H.J.: Chemical hepatic injury and its detection. W: "Toxicology of the Liver", red. Plaa G.L., Hewitt W.R., wyd. R.L. Dixon, Raven Press, New York, 1982, 1-45.
170. Zwiener R.J., Ginsburg C.M.: Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children. *Pediatrics*, 1988, 81, 1, 121-126.

