

Akutní intoxikace a jejich léčba

MUDr. Roman Zazula, Ph.D.

Akutní intoxikace patří mezi četné indikace příjmu na jednotky intenzivní péče nebo ARO a u dospělých pacientů jsou nejčastější příčinou netraumatických poruch vědomí. Díky včasným terapeutickým opatřením nemocniční mortalita nepřevyšuje 1 % případů. Článek shrnuje současné trendy terapie akutních intoxikací se zvláštním zaměřením na perorální cestu otravy a pojednává o indikacích eliminačních metod a antidot. Klíčová slova: intoxikace, eliminační metody, antidota, léčba.

Úvod

V dnešní době jsou intoxikace nejčastější příčinou netraumatických komat v dospělém věku. Akutní otravy patří mezi častou příjmovou diagnózu na jednotky intenzivní péče nebo lůžka anesteziologicko-resuscitačního oddělení, 80 % z nich jsou vyvolány léky. Nemocniční úmrtnost na akutní otravy nepřesahuje 1 %, trvalé následky vyplývající z poškození především parenchymatózních orgánů jsou však relativně časté.

V posledních letech je stále častěji užívaným pojmem intoxikační trauma, dříve nemoc z intoxikace, které zahrnuje celý komplex příznaků, jako je hypohydratace, šok, bezvědomí, aspirace, poziční trauma, myorenální syndrom a podobně. Toto trauma je tím významnější, čím delší je interval od expozice noxe do poskytnutí odborné lékařské pomoci.

Patofyziologie dějů při poškození organizmu toxickou látkou se rozvíjí ve dvou úrovních, které se navzájem prolínají a potencují: toxické látky mohou vyvolat:

- přímé poškození tkání a orgánů nebo
- alteraci funkcí orgánů a systémů navozující sekundární poruchy fyziologických funkcí v důsledku orgánových změn.

Včasná a účinná neodkladná léčba je cílena do obou úrovní poškození toxickou látkou: zaměřuje se jednak na inaktivaci a eliminaci toxické látky, jednak na minimalizaci sekundárního poškození orgánů a rozvoje komplikací.

Otravy mají řadu nespecifických příznaků, jejich klinický obraz je velmi různorodý a odvíjí se od druhu toxické látky. Diagnóza otravy je snadná, víme-li o kontaktu s toxickou látkou. U bezvědomí nejasné etiologie je však intoxikace jednou z možných příčin a v diferenciální diagnostice ji nelze opominout. Ke každému

nemocnému, u něhož je podezření na akutní otravu, je nutné přistupovat jako k nemocnému ve stavu ohrožení života, zejména pokud bezpečně neznáme druh a množství požitých toxické látky. Dynamika patofyziologických změn a tím i vývoj klinického stavu jsou pak těžko odhadnutelné.

Léčba

V přednemocniční péči je prvořadým úkolem zamezit další expozici toxické látky všemi dostupnými prostředky. Na místě je třeba získat co nejvíce informací od pacienta, příbuzných, svědků, prohledat okolí a zajistit lékovky a obaly léků, případně biologický materiál. Zhodnocení a zajištění základních vitálních funkcí dle obecných pravidel je samozřejmostí.

Nejdostupnější metodou odstranění požitých látek z organismu je zvracení. Účinnost

zvracení je omezená, teoreticky lze zvracením odstranit nejvýš polovinu žaludečního obsahu. Pokus o navození zvracení například podáním slané vody je vhodný jen u spolupracujících nemocných bezprostředně po požití noxy. Podání antidot v přednemocniční péči je doporučováno při poruše vědomí nejasné etiologie a to z diagnostických důvodů, terapeuticky pak jen ve vybraných případech, například podání etylalkoholu u otravy etylenglykolem.

Hospitalizace je doporučena u každé otravy. I pouhé podezření na otravu při náhle vzniklé poruše zdraví je indikací k observaci nemocného a provedení základního somatického a laboratorního vyšetření včetně toxikologického vyšetření, které potvrdí a identifikuje toxickou látku. U intoxikací s několikahodinovou latencí nástupu klinických příznaků (např. salicyláty, paracetamol, tricyklická antidepresiva – TCA, preparáty železa, lékové formy s prodlouženým uvolňováním, metylalkohol, muchomůrka zelená) umožní hospitalizace zahájit terapii bez prodlení (3).

Směrování nemocných s akutní otravou na odpovídající lůžko by se mělo řídit klinickým stavem pacienta a předpokládaným léčebným nárokům (vybavení přístroje pro monitoraci a podporu vitálních funkcí, dostupnost mimotělních eliminačních metod). Paušální hospitalizace na JIP není opodstatněná a zde by měli být přijímáni nemocní se závažnými otravami. Vodítkem je v prvé řadě klinický stav a předpokládaná noxa. V případě pochybností a jestliže se dá předpokládat zhoršování průběhu otravy, přijímá-

Tabulka 1. Zásady léčby akutní intoxikace

Obecný algoritmus
- zajištění průchodnosti dýchacích cest
- podpora nebo náhrada ventilace
- doplnění objemu intravaskulární tekutiny
- korekce acidobazické poruchy
- zajištění elektrolytové a vodní rovnováhy
- udržení stabilních hemodynamických parametrů
- léčba poruch srdečního rytmu
- léčba křečí
- zajištění optimální tělesné teploty
- kvalifikovaná ošetrovatelská péče
Specifika léčby
- zabránění dalšího vstřebávání toxické látky – primární eliminace
- rozvaha a konzultace toxikologického informačního centra
- podpora eliminace již vstřebané toxické látky nebo jejich metabolitů
- podání antidot



me i nemocné, u nichž se tyto symptomy dosud nerozvinuly. Další indikací pro přijetí na JIP jsou závažné poruchy vnitřního prostředí (poruchy acidobazické rovnováhy, iontové dysbalance), výkyvy tělesné teploty, intoxikace psychotropními a kardiotoxickými látkami (6). Podezření na suicidium a intoxikace návykovými látkami jsou také důvodem k hospitalizaci na JIP z důvodu nutného nepřetržitého dohledu na tyto pacienty.

Základní algoritmus péče o akutně intoxikovaného pacienta se zásadně neodlišuje od jiných kritických stavů. Principy léčby mají život zachraňující význam a brání rozvoji komplikací, zejména alteraci oběhu, aspiraci do dýchacích cest a plic, rozvratu acidobazické, elektrolytové a vodní rovnováhy a hypotermii (10). Ke specifickým léčby intoxikovaného pacienta navíc patří zabránění dalšího vstřebávání jedu, tzv. primární eliminace, zjištění toxikologických informací, urychlení eliminace již vstřebané toxické látky nebo jejich metabolitů a případně podání antidota. Některé postupy léčby intoxikací zaznamenaly názorové změny a proto jim bude dále věnována pozornost.

Primární eliminace – odstranění nebo neutralizace toxické látky dosud nevstřebané

Zamezení dalšího vstřebávání látky, která byla požitá v toxickém množství, je stále diskutovanou otázkou. V roce 1997 konsenzuální konference Americké akademie klinické toxikologie (AACT) ve spolupráci s Evropskou asociací toxikologických center a klinických toxikologů (EAPCCT) shrnula základní postupy v metodickém doporučení.

V profylaxi vstřebání po perorálním požití se ustoupilo od pozdního výplachu žaludku z léčebných důvodů a od podávání emetik za delší dobu po požití látky. Pro diagnostické účely je odběr žaludečního obsahu indikován. Účinnost výplachu žaludku byla hodnocena mnoha studiemi a bylo zjištěno, že dostatečné množství látky je možno ze žaludku odstranit pouze za předpokladu, že se výplach provede do 60 minut po požití noxy. Doporučení provést výplach žaludku bylo tedy omezeno jen na případy, kdy je možno provést výplach do hodiny po požití, nebo pokud bylo požitó množství toxické látky ohrožující život. Výjimku tvoří velké množství polknutím požitých medikamentů tvořící bezoár po malém zapití a dále stavy spojené se stázou žaludeční činnosti.

Výplach žaludku je kontraindikován při poruše vědomí a oslabení ochranných reflexů u neintubovaných pacientů a po požití leptavých látek a uhlovodíků. Podávání emetik není v české medicíně ve srovnání se západní Evropou obvyklé. Konsenzuální konference jejich rutinní podání nedoporučuje, nebyl prokázán jejich přínos. Podání emetického sirupu 60 minut od požití toxické látky zůstalo bez efektu, v intervalu 30–60 minut bylo zvracením vyloučeno jen mizivé množství, takže indikace je velmi sporná.

Rovněž byl opuštěn postup, kdy aktivní uhlí bylo podáváno perorálně nebo do gastrické sondy až po výplachu žaludku. Nejvhodnější je časné podání 25–50 g aktivního práškového uhlí v poměrně husté suspenzi, nejlépe ihned po odběru vzorku s tím, že uhlí zůstává v lumen trávící trubice (4).

Aktivní uhlí má v léčbě otrav zvláštní místo, jeho účinek je téměř univerzální. V léčbě otrav se používá od nepaměti, v poslední době jeho využití prochází oprávněně renezancí. Zabraňuje dalšímu vstřebávání toxické látky, urychluje její eliminaci a účinkuje jako nespecifické antidotum. Působí fyzikálně-chemickým mechanismem, sorbční plocha u práškové formy se uvádí až 3000 m²/g, vazebná schopnost je zachována i pro látky s vyšší molekulovou hmotností. Opakovaným podáním suspenze 10 g aktivního uhlí do zažívacího traktu po 4–5 hodinách se provádí enterosorbce nebo-li tzv. intestinální dialýza. U otrav neuroleptiky či antidepresiv je její účinnost srovnatelná s hemoperfúzí. Opakované podání také podstatně zkracuje dobu eliminace fenobarbitalu, karbamazepinu a teofylinu a to i v případech kdy již došlo ke vstřebání těchto látek z gastrointestinálního traktu. Primární i opakované podání aktivního uhlí může zabránit některým vysoce nežádoucím účinkům léků a toxických látek, které snižují fibrilační práh srdečních komor nebo mají arytmogenní a konvulzivní účinek, jako kokain, digitális a tricyklická antidepresiva. Aktivní uhlí v práškové formě v dávce 25–50 g se prokázalo jako účinné po požití tablet, včetně retardovaných forem i tehdy, kdy bylo podáno až po 120 minutách (Laine et al. 1996). Aktivní uhlí neváže kyseliny, louhy, alkoholy, glykoly, oleje, ropné látky, kovy a kyanidy. Přísada laxancia k dávkám aktivního uhlí, které samo o sobě působí obstipčně, nemá toxikologicky žádný příznivý účinek a nedoporučuje se rutinně užívat. Jednorázové podání laxancia je akceptováno jen po podání úvodní dávky aktivního uhlí.

Toxikologické informace

Toxikologické informační středisko (TIS) založil v roce 1962 prof. MUDr. J. Teisinger, DrSc., na Klinice nemocí z povolání v Praze 2, kde se v té době často léčili pacienti s profesionálními intoxikacemi. Později přibývaly otravy náhodné, mimopracovní. Pod vedením MUDr. Jarmily Filipové vytvořilo TIS postupně rozsáhlou vlastní, národní kartotéku, která byla převedena do elektronické podoby. Dále má TIS k dispozici americkou databázi Poisindex Systém firmy Mikromedex, která obsahuje přibližně 500 000 hesel (její verze se čtvrtletně obnovuje), databázi IPCS (The International Programme on Chemical Safety), Intox Project tvořenou toxikologi celého světa a ATSDRS Toxicological Profiles (Agency for Toxic Substances and Disease Registry 1997 USA). V současné době podává TIS informace o akutních otravách 24 hodin denně a to především lékařům, ale také laikům (7). Konzultace TIS by měla patřit ke standardu v péči o intoxikované, lze tak rychle získat ucelené informace o toxickém účinku, toxické a letální dávce, o farmakokinetice a eliminaci a o možnostech léčby včetně dostupnosti a indikace podání specifických antidotů.

Podpora eliminace již vstřebané toxické látky nebo jejich metabolitů

Eliminační terapie zahrnuje léčebné metody, jejichž cílem je odstranit z organismu již vstřebanou toxickou látku nebo toxické metabolity. Vyloučení toxických látek lze dosáhnout buď urychlením fyziologických procesů, nebo extrakorporální eliminací. Odstranění toxických látek je kauzální terapií otrav. Aktivní opatření urychlující eliminaci jedu jsou indikována u velmi závažných otrav v případech, kdy lze takto odstranit signifikantní množství jedu a lze očekávat významné zlepšení klinického stavu nebo zabránit nezvratnému poškození orgánů. Ve skutečnosti jsou tato opatření namísto v méně než 5 % případů.

Forsírovaná diuréza (FD) je eliminační metoda urychlující vylučování toxických látek ledvinami. Je založena na principu snížení koncentračního rozdílu mezi tekutinou v ledvinovém tubulu a v intersticiu při zvýšení objemu moči a je tedy použitelná v případech, kdy jsou látky a jejich aktivní metabolity významně močí vylučovány.

V závažných případech některých otrav jsou indikovány **mimotělní eliminační metody**.

Intermitentní hemodialýza (IHD) je nejčastěji využívanou metodou. Eliminace noxy zde probíhá na principu difúze, závisí na její molekulové hmotnosti (MW), lipofilitě, vazbě na plazmatické bílkoviny, distribučním objemu a udržení koncentračního gradientu.

Hemoperfuze (HP) je založená na principu adsorpce. Molekulová hmotnost toxické látky, její rozpustnost ve vodě a vazba na proteiny nejsou při této metodě tak důležité pro její eliminaci.

Kontinuální eliminační metody (CRRT) jsou v porovnání s IHD a HP v léčbě intoxikací využívány méně často. Výhodou IHD oproti CRRT je především rychlost eliminace daného toxinu. Konvektivní transport, v praxi zajištěn především pomocí kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVH), může být výhodný v situacích, kdy je akutní intoxikace spojená s vysokou koncentrací léku, která vede k saturaci všech vazebných míst s následným vzestupem volné plazmatické frakce léku, nebo když je molekulová hmotnost látky příliš vysoká a znemožňuje účinné odstranění difúzí.

Souhrnně lze konstatovat, že použití extrakorporálních technik pro eliminaci exogenních jedů je ve většině situací sporné. Clearance mnoha látek může být těmito technikami významně zvýšená, ale není zřejmé, zda dochází ke snížení morbidity a mortality (1). Nepochybná je indikace v případech, kdy jsou tyto metody jediným opatřením schopným odstranit noxu nebo škodlivé metabolity z organismu, nebo jsou farmakologické účinky jedu přímo úměrné jeho sérové hladině.

Podání antidot

Antidota nebo-li protilátky jsou látky, které antagonizují nebo ruší toxický účinek. V širším slova smyslu vztaženo k intoxikacím jde o látky, které výrazně zmírňují nástup, závažnost nebo trvání toxického účinku jedu. Účinek antidota může být nespecifický nebo specifický. Indikace specifického antidota by se měla opírat o toxikologickou diagnózu. Při podezření na otravu vysoce toxickými látkami lze podat antidotum i bez laboratorního potvrzení diagnózy. Specifická antidota jsou k dispozici na specializovaných pracovištích, informace o jejich dostupnosti lze získat v Toxikologickém informačním středisku.

Nespecifická antidota podávána do žaludku zabraňují vstřebávání škodlivin, případně jedu neutralizují nebo inaktivují. Například jed

Tabulka 2. Mechanizmy účinku antidot

- chemická vazba na jed (chelační látky)
- kompetitivní antagonismus na receptorech (flumazenil, naloxon)
- imunologický mechanismus (specifické ovčí protilátky Digitalis-Antidot BM)
- ovlivnění metabolické cesty na úrovni enzymatických systémů (etylalkohol, N-acetylcystein)
- substituce látek, jejichž hladiny jsou intoxikací nebezpečně sníženy
- vytěsnění jedu z vazby na bílkoviny (megadávky penicilinu u amanity)
- vytěsnění inaktivovaného enzymu z vazby na jed (oximy)

se váže na škrob, mouku či moučné výrobky ve formě nerozpustných jodidů, parafinový olej váže fenoly a tuková rozpouštědla, podání vápenné vody (calcium hydricum) nebo mléka po intoxikaci fluoridy nebo kyselinou šťavelovou vede ke vzniku nerozpustných vápenatých solí, které se neresorbují. Podobně působí Fullerova hlinka nebo hlína po intoxikaci herbicidními látkami paraquat a diquat. Výplach žaludku 2% roztokem natrium bikarbonátu při otravě železem zmírňuje jeho korozivní účinek, podání kalium hypermanganu (1:5 000) inaktivuje oxidací strychnin nebo kyanidy. Po požití silných kyselin se doporučuje podat antacida, po požití louhu zředěný ocet 1–2 %.

Specifická antidota, působící na toxické látky již vstřebané, mají různorodý mechanismus účinku. Chelační látky, např. desferoxamin, dimercaprol, EDTA vážou atomy těžkých kovů. Atropin farmakologicky antagonizuje látky s cholinergním účinkem (např. organofosfáty), nebo látky bradykardizující. Physostigmin antagonizuje anticholinergní účinek neuroleptik nebo antidepresiv. Antidota naloxon a flumazenil kompetitivně obsazují specifické receptory v CNS, čímž blokují působení opiátů (naloxon) a benzodiazepinů (flumazenil–Anexate, Roche). Nejnákladnější antidota působí imunologickým mechanismem, používá se hyperimunní ovčí globulin protidigitálový. Jiná antidota zasahují do metabolické cesty toxické látky, etylalkohol vyvazuje enzym alkoholdehydrogenázu, čímž brání degradaci etylenglykolu na toxický účinné metabolity. N-acetylcystein brání rozvoji deplece glutathionu a tím poškození jaterních buněk. Kalcium upravuje hypokalcémii při otravě fluoridy, oxaláty a etylenglykolem. Vitamin K a substituce plazmatických faktorů upravuje koagulační poruchu po otravě kumarinovými a warfarinovými látkami, glukóza je podána při intoxikaci inzulínem nebo PAD, vitamin B6 (pyridoxin) snižuje pohotovost ke křečím při předávkování isoniazidem nebo penicilaminem, které pyridoxin vážou (7). Vytěsněním toxické látky z vazby na bílkoviny umožní snadnější vy-

Tabulka 3. Přehled vybraných antidot

anticholinergika – fyzostigmin
karbamáty – atropin
organofosfáty – atropin, oximy
methemoglobinizující látky – metylénová modř
těžké kovy – dimercaprol, EDTA, penicilamin
železo – desferoxamin
fluoridy, oxaláty – kalcium
kyanidy – natrium thiosulfát, hydroxykobalamin, CoEDTA
betablokátory – betamimetika, glukagon
blokátory kalciového kanálu – kalcium, glukagon
benzodiazepiny – flumazenil
opiáty, opioidy – naloxon
digoxin – globulinum antidigoxinum
etylenglykol, metanol – etanol
paracetamol – N-acetylcystein
kumariny, warfarin – fytomenadion (vitamin K1)
izoniazid – pyridoxin (vitamin B6)
amanita phalloides – G-penicilin

loučení jedu, např. podávané megadávky penicilinu při otravě Amanitou phalloides. U otrav organofosfáty můžeme použít reaktivátory cholinesterázy (CHE) – oximy, které reagují s fosfátem inaktivovaného enzymu za vzniku komplexu s nízkou afinitou k CHE, tímto se CHE uvolní plně reaktivována.

Závěr

Intoxikace jsou nejčastější příčinou ne-traumatických komat v dospělém věku a je nutné na ně myslet u všech poruch vědomí nejasné etiologie. Ke každému nemocnému, u něhož je podezření na akutní intoxikaci, je třeba přistupovat jako k nemocnému ve stavu vitálního ohrožení. Jednak proto, že nikdy bezpečně neznáme druh a množství toxické látky, a jednak proto, že dynamika patofyziologických změn a tím i zhoršování klinického stavu může být velmi rychlá. Všechna neodkladná opatření jsou tím účinnější, čím jsou dříve aplikována. Podezření na otravu je důvodem k hospitalizaci, podle závažnosti kli-



nického stavu a typu otravy pacienty směřujeme na lůžko JIP nebo ARO. V profylaxi vstřebávání toxické látky se ustoupilo od pozdního výplachu žaludku, nejvhodnější je podání 25 – 50 g aktivního práškového uhlí ve formě suspenze co nejdříve od požití noxy. Opakované podávání aktivního uhlí po 4–5 hodinách je schopno zkrátit dobu eliminace většiny látek. Forsírovaná diuréza není rutinní součástí léčby, lze ji obecně doporučit do stažení toxikologické diagnózy u těžkých otrav a dále v ní pokračovat jen v indikovaných případech. V závažných případech některých otrav jsou indikovány mimotělní eliminační metody, vedoucí postavení stále zaujímá intermitentní hemodialýza. Podání specifických antidot a to až na základě toxikologické diagnózy je indikováno jen ve vybraných případech, ale při vážném podezření na otravu vysoce toxickými látkami je doporučeno antidota podat i bez laboratorního potvrzení di-

agnózy. Toxikologické informační středisko při Všeobecné fakultní nemocnici a 1. LF UK v Praze na telefonních číslech 224 919 293 a 224 915 402 poskytuje 24 hodin denně dostupnou informační a konzultační službu.

MUDr. Roman Zazula, Ph.D.
Anesteziologicko-resuscitační klinika
1. LF UK a FTN Praha
Videňská 800, 140 56 Praha 4 Krč
e-mail: roman.zazula@ftn.cz

Literatura

1. Borkan SC. Extracorporeal therapies for acute intoxications. *Critical Care Clinics* 2002; 2: 393–420.
2. Brett AS, Rothschild N, Gray R et al. Predicting the clinical course in intentional drug overdose: implications for the use of the intensive care unit. *Arch Intern Med* 1987; 133–137.
3. Círk M, Neuwirthová H. Akutní otravy. In: Klener P et al. Vnitřní lékařství. Karolinum: Galén 2001: 863–869.
4. Drábková J. Akutní otravy léky – nové poznatky a trendy. Referátový výběr anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1999; 3: 172–180.
5. Menzner A, Weilemann LS. Akute Medikamenten – Vergiftungen. *Neue Ergebnisse und Trends* (1996–1998). *Intensivmed* 1998; 1: 5–14.
6. Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P, Corbridge TC. Adult Toxicology in Critical Care Part I: General Approach to the Intoxicated Patient *Chest* 2003; 1: 577–592.
7. Neuwirthová H. Obecné zásady léčby akutních otrav. Sborník přednášek VI. Dny intenzivní medicíny Kroměříž 1999: 60–66.
8. Rokyta R, Novák I, Šrámek V, Hora P. Postavení kontinuálních eliminačních metod v léčbě intoxikací. Sborník přednášek VI. Dny intenzivní medicíny Kroměříž 1999: 78.
9. Romanová L, Leško-Andraščíková J, Čopová N, Palenčíková E. Terapeutická plazmaferéza při intoxikaci diltiazemem. Sborník přednášek VI. Dny intenzivní medicíny Kroměříž 1999: 79.
10. Ševčík P. Akutní intoxikace. In: Ševčík P, Černý V, Vítovec J et al. *Intenzivní medicína*. Karolinum: Galén 2000: 240–246.