

ÚSPĚŠNÁ LÉČBA TĚŽKÉ OTRAVY KARBAMAZEPINEM OPAKOVANOU HEMOPERFUZÍ

MUDr. Soňa Štěpánková¹, MUDr. Jakub Ševčík¹, MUDr. Helena Ondrášková², MUDr. Petra Minarčíková²

¹Interní hepatogastroenterologická klinika, LF MU a FN Brno

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, LF MU a FN Brno

Karbamazepin je tricyklické antiepileptikum, jehož střevní absorpce je pomalá, váže se silně na plazmatické bílkoviny a rychlost eliminace z organismu je kolem 36 hodin. Toxicita se projevuje křečemi, poruchou vědomí od somnolence až po kóma, hypotenzí, arytmiemi, zvracením. Letální dávka není známa. Není přesná korelace mezi požitou dávkou, plazmatickou hladinou a klinickým stavem. Terapie otravy karbamazepinem je založena na opakované aplikaci aktivního uhlí nazogastrickou sondou a opakované hemoperfuzi (HP). V kazuistice prezentujeme vlastní zkušenost s úspěšnou léčbou velmi těžké otravy u mladého muže.

Interní Med. 2008; 10(11): 529–530

Farmakologická charakteristika léčiva

Karbamazepin (CBZ) je tricyklické antiepileptikum lipofilní povahy se širokým antikonvulzivním a psychotropním účinkem. Po perorálním podání se vstřebává relativně pomalu. Maximální plazmatická koncentrace je dosažena za 4–10 hodin po požití, při vyšších dávkách až 24 hodin. Váže se z 70–80 % na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem činí 1–2 l/kg. Terapeutická hladina je 6–12 µg/ml (17–50 µmol/l). CBZ se metabolizuje převážně v játrech a jeho hlavní primární metabolit 10,11-epoxy-karbamazepin je farmakologicky aktivní. Vylučování probíhá močí ve formě metabolitů. Rychlost eliminace z organismu je přibližně 36 hodin, ale při pravidelné medikaci se zkracuje na 16–24 hodin a při současném užívání jiných antiepileptik s indukčními vlastnostmi se může poločas zkrátit až na 9–10 hodin (3).

Toxicita

Otrava se manifestuje poškozením CNS, kardiovaskulárního aparátu a gastrointestinálního traktu (GIT) (3). V popředí jsou anticholinergní příznaky.

Dochází k nystagmu, poruchám vidění, kvantitativní poruše vědomí od somnolence až po kóma, ke křečím. V rámci poškození kardiovaskulárního aparátu se vyskytuje hypotenze, hypertenze, tachyarytmie, fibrilace komor. Symptomatologie v oblasti GIT zahrnuje nauzeu, zvracení a zpomalení peristaltiky. Poškození jater je vzácné. U dětí byla pozorována hyponatrémie (1).

Klinický průběh otravy

Hodnocení otravy je obtížné. Není přesná korelace mezi požitou dávkou, plazmatickou hladinou a klinickým stavem. Střevní absorpce léku je při jeho předávkování zpomalená, těžko se odhaduje vývoj otravy. Letální dávka není známa. Většina autorů považuje za kritickou dávku 20 gramů (3).

Tabulka 1. Stručné shrnutí příznaků toxicity

CNS	poruchy vědomí, křeče
Kardiovaskulární aparát	hypotenze, hypertenze, tachyarytmie, fibrilace komor
GIT	zvracení

Orientační stupnice tíže otravy dle požitého množství léku (3)

1. stupeň: požití cca 2–10 gramů:
somnolence, tachykardie
2. stupeň: požití cca do 18 gramů:
křeče, mělké dýchání, rigidita, kóma
3. stupeň: požití cca nad 20 gramů:
kóma, kardiovaskulární a respirační selhání

Hrubě orientační doporučení dle plazmatické hladiny léku (3)

- plazmatická hladina 6–12 µg/ml – terapeutické rozmezí
- plazmatická hladina nad 24 µg/ml – observace, terapeutický postup volen dle klinického stavu a množství a doby požitého léku
- plazmatická hladina nad 36 µg/ml – léčba na JIP, zpravidla těžký klinický stav s nutností maximální léčby (viz níže)

Léčba

Dekontaminace GIT

Do 10 hodin po požití léku je indikovaná laváž žaludku. Následuje opakovaná aplikace aktivního uhlí. Pokud již pro zpoždění není prováděna laváž, podáváme vždy aktivní uhlí. Je indikované do 24 hodin po požití. V úvodu podáváme až 50 gramů, celková dávka činí 150–375 gramů rychlostí 4–12 g/hod., u dětí 1 g/kg ve 2–12 dávkách do vymizení neurologických příznaků (4, 5). Nežádoucím účinkem vysoké dávky aktivního uhlí je snížení GIT motility s rizikem vzniku ileu.

Hemoperfuze s použitím aktivního uhlí

U těžkých otrav je k urychlení odstranění léčiva z organismu účinná HP s aktivním uhlím (3).

Hemoperfuze zvyšuje clearance CBZ až trojnásobně. Měla by se provádět 1–2x denně po dobu 4–5 hodin. Po proběhlé hemoperfuzi se velmi často pozoruje vzestup plazmatické hladiny CBZ, což svědčí pro pomalou resorpci z trávicího traktu a nutnost tuto metodu v takových případech opakovat.

Vzhledem k vysoké vazbě CBZ na plazmatické bílkoviny jsou ostatní eliminační metody, jako je hemodialýza, peritoneální dialýza či forsirovaná diuréza, neúčinné. Rovněž plazmaferéza přinesla zklamání (2). Antidotum není známo. Aplikace flumazenilu (benzodiazepinový antagonist) vedla po krátkém přechodném zlepšení stavu vědomí k opětovnému kómatu (3).

V rámci komplexní léčby otravy CBZ je monitorace základních vitálních funkcí samozřejmostí. Při křečích je možné aplikovat diazepam.

Popis případu

Anamnéza a objektivní nález

Muž ve věku 33 let s anamnézou schizoafektivní psychózy, jinak zdravý, požil v suikidálním úmyslu celkem 32 gramů karbamazepinu (Tegretol), 1 gram nimesulidu (= 10 tbl. Coxtral) a neznámé množství olanzapinu (Zyprexa) – pravděpodobně ne více než 1 plato.

Za přibližně 2 hod. 45 min. po požití byl rodinou nalezen ležící na zemi, v bezvědomí. Lékařem přivolané RZP byl konstatován sopor, mydriáza, křeče, aspirace žaludečního obsahu do plic, pravidelná tachykardie se štíhlými QRS komplexy o frekvenci 120–140/min., TK 140/90. Nemocný byl zaintubován, dále byl zajištěn žilní přístup a pro křeče postupně aplikován diazepam intravenózně v dávce 30 mg.

Následoval transport na urgentní příjem a přijetí nemocného na anesteziologicko-resuscitační kliniku. Zde pokračováno v intenzivní péči – zaveden centrální žilní katétr, arteriální katétr, proveden výplach žaludku celkem 16 litry solného roztoku, bylo aplikováno aktivní uhlí a vysoký nálev.

Vstupní hladina CBZ byla při přijetí (tj. cca 3,5 hod. od požití) 41,5 µg/ml.

Terapie

Za 45 minut po přijetí byla zahájena 1. hemoperfuze s aktivním uhlím (kolona Adsorba 300 C). Během prvních 15 hodin byly provedeny celkem 3 HP, každá v trvání 4 hodin. Hemoperfuze byly spojeny s high flux hemodialýzou z důvodu požití dalších medikamentů, jejichž množství nebylo přesně verifikováno.

V souladu s literárními údaji docházelo i u našeho nemocného v prvních hodinách ke kolísání plazmatických hladin CBZ (3). Maximální hladina byla na konci 2. HP a dosáhla hodnoty 44,8 µg/ml. Teprve od skončení 3. HP je dynamický a rychlý pokles plazmatické koncentrace CBZ.

Graf na obrázku 1 vyjadřuje na svislé ose koncentrace CBZ a na horizontální ose je znázorněna doba trvání a časové rozložení jednotlivých hemoperfuzí. Pro tuto eliminační metodu je použit obrázkový symbol ledviny.

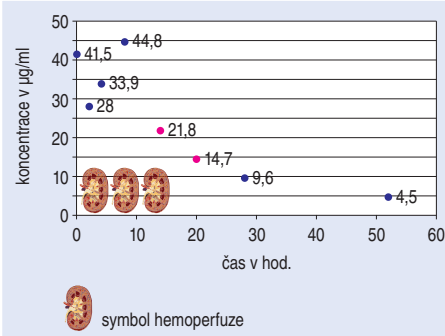
Vyjma hemoperfuzí byl nemocný první 2 dny hospitalizace současně léčen opakovaným podáváním aktivního uhlí nazogastrickou sondou do celkové dávky 250 g a dále aplikací vysokých klyzmat s Fortransem až do odchodu vodnaté stolice.

Aspirační bronchopneumonie byla jen malého rozsahu a bez komplikací zvládnuta antibiotickou léčbou.

Klinický průběh

První dva dny hospitalizace byl nemocný při tlumení Dormicem a Propofolem napojen na řízenou

Obrázek 1. Koncentrace karbamazepinu při opakovaných HP a high-flux HD



ventilaci. Křeče se u pacienta již dále nevyskytly, kardiopulmonálně byl kompenzován. Třetí den se nemocný probouzí, sedace byla ukončena a následně i extubován. Den nato nastala úprava klinického stavu ad integrum a pátý den hospitalizace byl nemocný přeložen na kliniku psychiatrie.

Diskuze a závěr

V případě našeho nemocného bylo terapeutické rozhodování jednoduché. Nemocný požil extrémně vysokou dávku léku, měl velmi vysokou hladinu CBZ v krvi a zejména měl plně vyjádřenou klinickou symptomatologii otravy.

Na základě dostupných informací o otravě CBZ je ale obtížné doporučit konkrétní kritéria, podle kterých by se zvolil terapeutický postup. Vyplývá to z velké variability individuální rychlosti metabolisme léku,

rovněž tak stejná hladina léku u 2 různých jedinců může vést k odlišné tíži klinického stavu. Proto se ani v zahraniční literatuře nesetkáme s exaktnějším doporučením k léčbě otravy CBZ.

Nicméně i přesto lze konstatovat, že v rozhodovacím algoritmu by měl hlavní roli sehrát klinický stav a doba a dávka požití CBZ (kritická dávka nad 20 gramů, čím kratší doba od požití, tím vyšší riziko další resorbce léku z GIT a tím i zhoršení stavu nemocného). Nelze doporučit léčbu jenom na základě hladiny léku v krvi. Na druhé straně ale dynamika hladiny má výpovědní hodnotu v předpovědi dalšího vývoje otravy a tím i určení doby léčby jak aktivním uhlím, tak ev. hemoperfuzí (viz naše kazuistika). U našeho nemocného jsme vyšetřovali plazmatickou hladinu CBZ první den cca 3 hodiny. Pro vzestupnou tendenci jsme indikovali opakované HP. Druhý den již byl významný pokles hladiny (obrázek 1).

Na prezentované kazuistice poukazujeme na nutnost opakované aplikace aktivního uhlí do žaludku (z důvodu pomalé resorbce léku) a opakované hemoperfuze v průběhu jednoho dne u těžké otravy karbamazepinem.

MUDr. Soňa Štěpánková

Interní hepatogastroenterologická klinika FN a LF MU
Jihlavská 20, 652 00 Brno
e-mail: sstepankova@fnbrno.cz

Literatura

1. Helin I, Nilsson KO, Bjerre I, et al. Serum sodium and osmolality during carbamazepine treatment in children. *BMJ* 1977; 2: 558–564.
2. Kale PB, Thompson PA, Provenzano R, Higgins MJ. Evaluation on plasmapheresis in the treatment of an acute overdose of carbamazepine. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 866–873.
3. Seyffart G. Poison index. *The Treatment of Acute Intoxication*. Lengerich: Pabst Science Publishers 1997: Carbamazepin: 173–179.
4. Vale JA, Krenzelok EP, Barceloux GD. Position statement and practice guidelines on the use of multidose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 731–751.
5. Wason S, Baker RC, Carolan P, Seigel R, Druckenbrod RW. Carbamazepine overdose – the effects of multiple dose activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30: 39–48.

www.internimedicina.cz
www.solen.cz

archiv
na dobré
adrese