

## KOMATOZNA STANJA ZBOG OTROVANJA dvanaestogodišnje iskustvo

N. Sarapa, Z. Duraković i M. Gjurašin

*Klinički bolnički centar u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti s poliklinikom Rebro  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*

*(Primljeno 3. IV. 1987)*

U članku autori su prikazali 105 bolesnika u komi zbog otrovanja liječenih u dvanaestogodišnjem razdoblju. Lijekovima koji djeluju na CNS bilo je otrovano 66 bolesnika, 6 bolesnika bilo je otrovano lijekovima koji djeluju na ostale organske sustave, 18 bolesnika bilo je otrovano pesticidima a 15 bolesnika etilnim alkoholom. U 58 bolesnika zabilježeno je višestruko otrovanje.

U IV. stupnju kome bilo je 35 bolesnika, u III. stupnju 31 bolesnik, u II. stupnju 27 bolesnika, u I. stupnju 9 a u komi 0. stupnja bila su 3 bolesnika.

Ukupni letalitet u komatoznih bolesnika bio je 11,5%. Od 12 umrlih bolesnika 11 je bilo u komi IV. stupnja, a 1 u komi III. stupnja. Opisani su nalazi patoanatomske obdukcije u umrlih bolesnika.

Metode ekstrakorporalnog odstranjenja otrova iz krvi (hemodijaliza, hemoperfuzija ili kombinacija obih metoda) primijenjene su u 32 teško otrovana bolesnika. U toj skupini letalitet je iznosio 9,4%, a sva 3 umrla bolesnika bila su u komi IV. stupnja. Rezultati upućuju na potencijalnu veliku djelotvornost ekstrakorporalnih metoda u odstranjenju otrova iz krvi.

Autori se zalažu za primjenu tih metoda u bolesnika u dubokoj ili prolongiranoj komi zbog otrovanja, kao i u bolesnika s izraženom teškom kliničkom slikom nakon ingestije letalne doze otrovnih tvari.

Uzroci komatoznih stanja dijele se u 4 skupine: supratentorijalne i subtentorijalne strukturalne lezije mozga, metaboličke difuzne lezije mozga i psihogeno uvjetovane "kome" (1).

Koma zbog otrovanja jedna je od najznačajnijih sekundarnih metaboličkih encefalopatija (2). Razlog tome je visoka učestalost otrovanja u medicinskoj praksi i uspjeh hitno primijenjenih terapijskih mjera, vodeći računa o veoma bitnom faktoru vremena prije nastupa ireverzibilnih oštećenja mozga (3).

Otrovanje može uslijediti kao rezultat profesionalne ili slučajne izloženosti otrovima, samoubojstva ili ubojstva, ovisnosti o lijekovima, prekomjerne upotrebe lijekova ili nuspojava u liječenju (4). *Dreisbach* (5) je predložio slijedeću podjelu uzroka akutnih otrovanja: 1) lijekovi 2) alkoholna pića, 3) insekticidi i herbicidi (plinoviti, klorirani, inhibitori kolinesteraze, ostali), 4) industrijski toksini (dušični spojevi, halogenirani ugljikovodici, alkoholi, glikoli, esteri, aldehidi, ketoni, eteri, korozivne i kaustične tvari, teški metali, cijanidi i sulfidi, CO, CO<sub>2</sub>), 5) toksini životinja i biljaka i 6) toksini u kućanstvu (kozmetički preparati, bakterijski i kemijski alimentarni otrovi).

Lijekovi kao uzroci otrovanja najčešće obuhvaćaju slijedeće skupine (5): 1) depresori CNS-a (opioidni analgetici, anestetici, sedativi i hipnotici), 2) psihotropni lijekovi (neuroleptici, anksiolitici, antidepresivi, psihostimulansi), 3) analgetici-antipiretici i nesteroidni antireumatici, 4) antiseptici i 5) ostali (antiinfektivni lijekovi, endokrine tvari).

Mogućnosti liječenja kome zbog otrovanja uključuju malobrojne specifične metode (primjena antidota) i niz nespecifičnih metoda. Od konvencionalnih nespecifičnih metoda za odstranjivanje otrova koriste se ispiranje želuca i crijeva, sukcija želučanog sadržaja, oralni adsorbensi i emetici te forsirana diureza s promjenom pH urina (6,7). Nekonvencionalne nespecifične metode obuhvaćaju hemodijalizu, peritonealnu dijalizu, hemoperfuziju preko drvenog ugljena ili jantarne smole, eksangvinotransfuziju i plazmaseparaciju.

Svrha rada je prikazati bolesnike u stanju kome zbog otrovanja liječene na odjelu intenzivne skrbi u dvanaestogodišnjem razdoblju, te analizirati korelacije etiologije, načina liječenja i ishoda bolesti.

#### BOLESNICI I METODE

Ovom analizom obuhvatili smo bolesnike s dijagnozom kome zbog otrovanja liječene na odjelu intenzivne skrbi Klinike za unutarnje bolesti s poliklinikom Rebro Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu, u razdoblju od preko 12 godina.

Retrospektivnom analizom podataka dobivenih iz registra bolesnika liječenih u intenzivnoj skrbi svrstali smo bolesnike prema spolu, dobi i etiologiji kome. Prikazali smo incidenciju stanja koma po pojedinim dobnim skupinama, pri čemu je svaka dobná skupina obuhvaćala razdoblje od 10 godina. Kome smo prema etiologiji podijelili u 4 glavne skupine: 1) otrovanja lijekovima koje djeluju na CNS, 2) otrovanja lijekovima koji djeluju na ostale organske sustave, 3) otrovanja pesticidima i 4) otrovanja alkoholom.

Retrospektivnom analizom povijesti bolesti analizirali smo broj i vrstu uzetih otrovnih tvari, broj višestrukih otrovanja, stupanj dubine komatoznog stanja i ishod kome. Iste podatke evidentirali smo posebno za skupinu bolesnika liječenih metodama ekstrakorporalnog odstranjenja otrova iz krvi.

Stupanj dubine kome od I. do IV. odredili smo prema kriterijima *Reeda* i *suradnika* (8) i *Pluma* i *Posnera* (1). Ishod kome zbog otrovanja u liječenih bole-



snika bilježili smo u dvije kategorije: "umro" i "preživio". Zbog retrospektivnog karaktera analize ishoda kome nismo mogli prikazati stupanj funkcionalnog i organskog deficita u preživjelih bolesnika na način koji su predložili *Jennett i Bond* (9). U bolesnika koji su umrli naveli smo nalaze patoanatomske obdukcije.

## REZULTATI

U razdoblju od 1.9.1974. do 31.12.1986. na odjelu intenzivne skrbi liječeno je ukupno 6815 bolesnika. U toj skupini 105 bolesnika (1,5%) liječeno je pod dijagnozom kome zbog otrovanja, prema kriterijima *Reeda i suradnika* (8) i *Pluma i Posnera* (1). Raspodjela po spolu pokazala je da su u skupini bolesnika u komi zbog otrovanja bile 62 žene (59,1%) i 43 muškarca (40,9%). Prosječna dob bolesnika u cjelokupnom uzorku bila je 38,6 godina, a varirala je u rasponu od 15 do 88 godina. U žena je prosječna dob bila 33,5 godina, a u muškaraca 46,4 godine. Raspodjela bolesnika u komi zbog otrovanja po dobnim skupinama prikazana je u tablici 1.

Tablica 1.

*Raspodjela bolesnika u komi zbog otrovanja po dobnim skupinama (n = 105)*

Dobne skupine	Spol		Ukupno	
	Ž	M		
0-19	11	4	15	
20-29	22	12	34	
30-39	11	8	19	
40-49	7	8	15	
50-59	3	4	7	
60-69	2	4	6	
70 i više	6	3	9	
Ukupno	n			
	%			
		62	43	105
		59,1	40,9	100,0

Učestalost koma zbog otrovanja bila je najviša u dobnj skupini od 20 do 29 godina, gdje je bilo 34 (32,4%) bolesnika, a zatim u dobnj skupini od 30 do 39 godina, gdje je liječeno 19 (18,1%) bolesnika.

Učestalost koma razvrstanih po pojedinim etiološkim skupinama i stupnjevima dubine kome prikazali smo u tablici 2.

U etiološkoj skupini otrovanja lijekovima koji djeluju na CNS bili su zastupljeni depresori CNS i psihotropni lijekovi. Od depresora CNS bolesnici su uzeli slijedeće lijekove:

1) sedativi i hipnotici: fenobarbiton (32 bolesnika), alobarbiton (4), bralobarbiton i sekobarbiton (po 1);

Tablica 2.  
Raspodjela bolesnika u komi zbog otrovanja razvrstanih po etiološkim skupinama i stupnju dubine kome (n = 105)

Etiološka skupina	Stupanj dubine kome					Ukupno po etiološkim skupinama	
	0.	I.	II.	III.	IV	n	%
Lijekovi s djelovanjem na CNS	3	5	18	20	20	66	62,8
Lijekovi s djelovanjem na ostale organske sustave	-	-	1	3	2	6	5,7
Pesticidi	-	4	3	4	7	18	17,1
Etilni alkohol	-	-	5	4	6	15	14,4
Ukupno po stupnju kome	n %	3 2,8	9 8,6	27 25,7	31 29,5	35 33,4	

2) opioidni analgetici: morfin (3 bolesnika), pentazocin (2) i kodein (5);  
3) analgetici-antipiretici: aminofenazon (5 bolesnika), acetilsalicilna kiselina (2), propiofenazon i pirazon (po 1);

4) antiepileptici, antiparkinsonici i spazmolitici: fenitoin (17 bolesnika), primidon, karbamazepin, triheksfenidil (po 3), drofenin (5), pitofenon, fempiverin i ciklonij-bromid (2);

5) opći anestetici: trikloretilen (1 bolesnik).

Od psihotropnih lijekova zastupljeni su bili slijedeći:

1) anksiolitici: diazepam (18 bolesnika), lorazepam (5), bromazepam (4), nitrazepam (3), medazepam (2), oksazepam, flurazepam i klordiazepoksid (po 1), meprobamat (4);

2) neuroleptici: promazin (4 bolesnika), tioridazin (3), klorpromazin, flufenazin, perazin i sulpirid (po 1);

3) antidepresivi: amitriptilin (9 bolesnika), imipramin (4), doksepin (4), klomipramin, maprotilin i mianserin (po 2).

U etiološkoj skupini otrovanja lijekovima koji djeluju na CNS alkohol je bio prisutan kao dodatna toksična tvar u 6 bolesnika.

U etiološkoj skupini otrovanja lijekovima koje djeluju na ostale organske sustave bilo je 6 bolesnika, a zastupljeni su bili slijedeći lijekovi: izoniazid (2 bo-



lesnika), metil dopa (2), digoksin (2), klorpropamid, insulin, ciklofosamid, azatioprin, pipemidinska kiselina, propranolol i distigmin (po 1).

U etiološkoj skupini otrovanja pesticidima bilo je 18 bolesnika, a zastupljene su bile tri kategorije otrovnih tvari: inhibitori kolinesteraze, organoklorni spojevi i tzv. "ostali".

Inhibitori kolinesteraze uključuju slijedeće organskofosforne spojeve: kvinalfos (4 bolesnika), paration, fosalon, triklorfon i dimetoat (po 1), a od karbamaata u ovu skupinu uključen je karbofuran (1). Od organoklornih spojeva ističe se alaklor, dok je u skupini "ostalih" pesticida zastupljen parakvat (4) i 2,4-diklorfenoksiocetna kiselina (4 bolesnika).

Broj bolesnika u svakoj od navedene tri etiološke skupine (tablica 2) manji je od broja uzetih otrovnih tvari, zbog višestrukih otrovanja.

U etiološkoj skupini otrovanja etilnim alkoholom bilo je 15 bolesnika u komi (14,4%).

Od 105 bolesnika u komi zbog otrovanja, u 58 (55,2%) je zabilježeno višestruko otrovanje. Od toga su u etiološkoj skupini otrovanja lijekovima koji djeluju na CNS zabilježena 52 višestruka otrovanja (89,7%), u skupini otrovanja lijekovima koji djeluju na ostale organske sustave 5 (8,6%), a u skupini otrovanja pesticidima 1 višestruko otrovanje.

U 31 bolesnika (53,5%) radilo se o otrovanju s 2 toksične tvari, u 14 bolesnika (24,1%) radilo se o otrovanju s 3 toksične tvari, dok je 13 bolesnika (22,4%) uzelo 4 toksične tvari. U bolesnika s višestrukim otrovanjima kao toksična tvar najčešće je bio prisutan fenobarbiton (32 bolesnika ili 55,2%), a druga najzastupljenija toksična skupina bili su benzodiazepini (24 bolesnika ili 41,4%).

Otrovanje kombinacijom fenobarbitona i fenitoina zabilježeno je u 17 bolesnika s višestrukim otrovanjima (29,0%), a ista učestalost zabilježena je i za različite kombinacije neopioidnih analgetika i spazmolitika.

Tablicom 2. prikazali smo raspodjelu bolesnika po stupnju dubine kome. Najveći broj bolesnika (35 ili 33,4%) bio je u IV. stupnju kome, 31 bolesnik (29,5%) bio je u III. stupnju kome, a 27 bolesnika (25,7%) bilo je u II. stupnju kome. U 9 bolesnika (8,6%) pri prijemu se radilo o I. stupnju kome, a samo 3 bolesnika (2,8%) bila su u komi stupnja 0.

U tablici 2. prikazali smo i raspodjelu bolesnika unutar pojedinih etioloških skupina prema stupnju dubine kome. Kao i u cjelokupnom uzorku, najveći broj bolesnika u svakoj etiološkoj skupini bio je u vrlo dubokoj komi III. ili IV. stupnja.

Od 105 bolesnika u komi zbog otrovanja umrlo je 12, što je 11,5% letaliteta.

U etiološkoj skupini otrovanja lijekovima koji djeluju na CNS umrlo je 6 bolesnika. Jedan je uzelo trikloretilen i alkohol; drugi doksepin i flurazepam; treći je imao poodmaklu cirozu jetre, a umro je zbog otrovanja medazepamom, kombinacijom drofenina, aminofenazona, alobarbitona i kodeina te alkoholom; četvrta bolesnica bolovala je od diseminirane kazeokavernozne tuberkuloze pluća, a uzela je acetilsalicilnu kiselinu; peti bolesnik je bio u komi 56 sati prije pri-

mitka a umro je od otrovanja nitrazepamom i kombinacijom drofenina, aminofenazona, alobarbitona i kodeina, dok je šesta bolesnica uzela fenobarbiton i lorazepam, a umrla je 20 minuta po primitku nakon što je prethodno 72 sata bila u komi.

U etiološkoj skupini otrovanja lijekovima koji djeluju na ostale organske sustave umrla je jedna bolesnica, koja se otrovala klorpropamidom, a prije primitka je 48 sati bila u komi. U etiološkoj skupini otrovanja alkoholom umro je jedan bolesnik, s prethodno postojećom uznapredovanom cirozom jetre. Umro je u asistoliji srca, nakon opsežne hematemeze uzrokovane rupturom varikoziteta vena jednjaka.

U etiološkoj skupini otrovanja pesticidima umrla su 4 bolesnika. Jedan se otrovao parationom, drugi alaklorom i ksilenom i umro 30 minuta nakon primitka, treći je uzeo parakvat u dozi procijenjenoj na 100 mg/kg tjelesne težine, dok je četvrti uzeo parakvat u dozi procijenjenoj na 1000 mg/kg tjelesne težine.

Od umrlih bolesnika, 11 ih je bilo u komi IV. stupnja, a samo 1 (otrovan parationom) u komi III. stupnja. Ako izostavimo 4 bolesnika koji su prije primitka na odjel intenzivne skrbi bili u komi IV. stupnja 48 sati ili više sati, ili su umrli unutar 30 minuta nakon primitka, letalitet u 101 bolesnika u komi zbog otrovanja liječenog na odjelu intenzivne skrbi iznosi 7,9%.

Nalazi patoanatomske obdukcije pokazali su u 6 bolesnika obostranu bronhopneumoniju uz generaliziranu cijanozu, u 3 bolesnika jednostranu bronhopneumoniju, u 7 bolesnika edem pluća, u 5 bolesnika hipertrofiju i dilataciju srca uz fibrozu miokarda, u 3 bolesnika masnu infiltraciju jetre, a u 2 cirozu jetre. Po jedan umrli bolesnik imao je na obdukciji nalaz krvarenja u ponsu, krvarenja u talamusu, rupture varikoziteta vena jednjaka, serofibrinoznog pleuritisa i tuberkulozne pneumonije uz multipla tuberkulozna žarišta u organizmu.

Tablica 3.

*Raspodjela bolesnika u komi zbog otrovanja po primijenjenoj metodi ekstrakorporalnog odstranjenja otrova i po stupnju dubine kome (n = 32)*

Metoda odstranjenja	Stupanj dubine kome				Ukupno po metodi odstranjenja
	I.	II.	III.	IV	
Hemodijaliza	2	1	-	8	11
Hemoperfuzija	1	1	6	1	9
Kombinacija hemodijalize i hemoperfuzije	1	1	1	9	12
Ukupno po n	4	3	7	18	



Metode ekstrakorporalnog odstranjenja otrova iz krvi (hemodijaliza, hemoperfuzija ili kombinacija obih metoda) primijenjene su u ukupno 32 bolesnika u komi zbog otrovanja. U tablici 3. prikazali smo raspodjelu liječenih bolesnika po vrsti primijenjene metode za ekstrakorporalno odstranjenje otrova i po stupnju dubine kome. U svih bolesnika u kojih je primijenjena hemoperfuzija, radilo se o hemoperfuziji preko jantarnic smole kao ionskog izmjenjivača ("resin XAD-4").

U etiološkoj skupini otrovanja lijekovima koji djeluju na CNS metodama ekstrakorporalnog odstranjenja otrova iz krvi liječeno je 13 bolesnika, koji su uzeli slijedeće lijekove: 1) liječeni hemodijalizom: meprobamat, promazin i alkohol; fenobarbiton i fenitoin; fenobarbiton, fenitoin i diazepam; fenobarbiton, fenitoin, klorpromazin i flufenazin; 2) liječeni hemoperfuzijom: amitriptilin, lorazepam, fenobarbiton i pirazonol; amitriptilin i imipramin; 3) liječeni kombinacijom hemodijalize i hemoperfuzije: amitriptilin, imipramin i diazepam; amitriptilin, imipramin, doksepin i bromazepam; amitriptilin, imipramin i doksepin; fenobarbiton i fenitoin (2 bolesnika); fenobarbiton, fenitoin i diazepam.

U ovoj etiološkoj skupini metode ekstrakorporalnog odstranjenja otrova primijenjene su u 9 bolesnika u komi IV. stupnja i u 4 bolesnika u komi III. stupnja.

U etiološkoj skupini intoksikacija lijekovima koji djeluju na ostale organske sustave primijenjena je hemoperfuzija u bolesnice u komi IV. stupnja otrovane klorpropamidom.

U etiološkoj skupini otrovanja pesticidima, metodama ekstrakorporalnog odstranjenja otrova liječeno je 16 bolesnika, koji su uzeli slijedeće toksične tvari: 1) liječeni hemodijalizom: parakvat (4 bolesnika); triklorfon; 2) liječeni hemoperfuzijom: 2,4-diklor fenoksiocetna kiselina (3 bolesnika); dimetoat; karbofuran; 3) liječeni kombinacijom hemodijalize i hemoperfuzije: kvinalfos (4 bolesnika); 2,4-diklor fenoksiocetna kiselina; fosalon. U toj etiološkoj skupini metode ekstrakorporalnog odstranjenja otrova primijenjene su u 6 bolesnika u komi IV. stupnja, 3 bolesnika u komi III. stupnja, 3 bolesnika u komi II. stupnja i u 4 bolesnika u komi I. stupnja.

U etiološkoj skupini otrovanja etilnim alkoholom primijenjena je hemodijaliza u dva bolesnika u komi IV. stupnja.

Od 32 bolesnika liječena metodama ekstrakorporalnog odstranjenja otrova iz krvi, umrla su 3 bolesnika (9,4%), a preživjelo je 29 (90,6%). Sva tri umrla bolesnika bila su u komi IV. stupnja (jedan je uzeo parakvat u dozi od oko 1000 mg/kg tjelesne težine, drugi je uzeo parakvat u dozi od oko 100 mg/kg tjelesne težine, a treća bolesnica se otrovala klorpropamidom i umrla nakon što je bila u komi IV. stupnja 48 sati prije primitka na odjel intenzivne skrbi).



## RASPRAVA

Bolesnike u komi zbog otrovanja podijelili smo iz praktičnih i didaktičkih razloga u 4 općenite etiološke skupine. Mali broj bolesnika nije dopustio da prikazemo učestalost otrovanja pojedinim toksičnim tvarima.

*Ghodse* (10) je u 949 bolesnika koji su pokušali samoubojstvo zabilježio 71% slučajeva otrovanja psihotropnim lijekovima (antidepresivima, anksioliticima, neurolepticima) i 27% slučajeva otrovanja raznim analgeticima. *Vale* (11) je u studiji akutnih otrovanja našao da je 26% bolesnika bilo otrovano psihotropnim lijekovima, 23% analgeticima i 17% sedativima i hipnoticima. *Frati i suradnici* (12) su opisali 91 bolesnika u komi zbog otrovanja različite dubine, od čega je 90% bilo otrovano lijekovima: najviše su bili zastupljeni barbiturati (62,9%), fenotijazinski neuroleptici, triciklički antidepresivi i benzodiazepini. *Lechleitner i suradnici* (13) su kao najčešće korištene lijekove odgovorne za stanje kome i za blaža otrovanja zabilježili benzodiazepine, a zatim barbiturate i tricikličke antidepresive. Od lijekova koji su uzrokovali otrovanja u Finskoj u posljednjih 10 godina, najčešće se pojavljuju fenotijazini i benzodiazepini, a u bolesnika koji umiru zbog otrovanja najčešće su prisutni barbiturati (14). *Arieff i Friedman* (15) su kod 208 bolesnika u komi zbog nenarkotičkog otrovanja zabilježili otrovanje barbituratima u 44,2% te otrovanje glutetimidom u 17,3% bolesnika. Otrovanja fenotijazinima, benzodiazepinima, meprobratomom i salicilatima javljala su se u tom uzorku tek sporadično.

Specifičnost etiologije koma zbog otrovanja u našem uzorku odnosi se na relativno visoku učestalost otrovanja pesticidima i etilnim alkoholom, koji se ne navode kao etiološke kategorije u drugim radovima. Učestalost otrovanja depresorima CNS-a i psihotropnim lijekovima uglavnom dobro korelira s objavljenim podacima. Treba naglasiti da u nekima od citiranih radova (10,11,13) nisu prikazani samo bolesnici u komi zbog otrovanja, nego i bolesnici s blažim stupnjevima poremećaja svijesti.

Najveća učestalost višestrukih otrovanja objavljena u literaturi zabilježena je u skupini od 949 medikamentnih otrovanja i iznosila je 45% (10). Najčešće je korištena kombinacija psihotropnih lijekova, analgetika ili barbiturata s alkoholom, te nebarbituratnih hipnotika sa psihotropnim lijekovima. Istu učestalost otrovanja s 2 ili više lijekova zabilježili su i *Frati i suradnici* 1983. godine (12). *Garriott i suradnici* (16) su objavili da je od 1115 smrtnih slučajeva otrovanja 26% uzrokovano višestrukim otrovanjima. Pritom su najčešće korišteni propoksifen, barbiturati, triciklički antidepresivi i alkohol.

Naši podaci o učestalosti i etiologiji višestrukih otrovanja se samo donekle podudaraju s citiranim. U našem uzorku su najzastupljeniji bolesnici u vrlo dubokoj komi, koja je nastupila kao rezultat uzimanja više toksičnih tvari, pa je i učestalost višestrukih otrovanja viša. U nekima od citiranih radova (10,16) radilo se o blažim medikamentnim otrovanjima.

Podaci o smrtnosti kod bolesnika u komi zbog otrovanja kreću se u širokom rasponu vrijednosti. Razni istraživači (17-21) navode da je smrtnost u proluniranoj dubokoj komi zbog otrovanja razne etiologije između 5-35%. *McCarron*

*i suradnici* (22) su u 1140 bolesnika otrovanih barbituratima kratkog djelovanja opazili letalitet od samo 0,6% za 339 komatoznih bolesnika. *Plum i Swanson* (23) su promatrali 243 bolesnika otrovanih barbituratima, od kojih je 160 bilo u komi, a letalitet je bio 2,5%. Od 94 bolesnika u komi zbog otrovanja (24), 61,7% bolesnika bilo je u IV. stupnju kome, a 29,8% u III. stupnju. Usprkos tome, nakon primjene intenzivnih mjera klasične terapije (lavaža želuca, hidratacija, forsirana diureza) samo 1 bolesnik je umro. *Arieff i Friedman* (15) su objavili da je ukupni letalitet u 208 bolesnika u komi zbog nenarkotičnog otrovanja iznosio 10,1% a 27,9% bolesnika je bilo u komi IV. stupnja. Najviši letalitet u bolesnika s otrovanjem barbituratima zabilježili su *Reed i suradnici* (8) još 1952. Ukupni letalitet u 209 komatoznih bolesnika uz konzervativnu terapiju sličnu današnjoj bio je 13,4%. U bolesnika u komi III. stupnja letalitet je bio 18%, a u komi IV. stupnja 31%. Letalitet u komatoznih bolesnika otrovanih tricikličkim antidepressivima prema podacima *Biggsa i suradnika* (25) iznosi 10,5% u uzorku od 19 bolesnika.

Najnoviju procjenu letaliteta u bolesnika u dubokoj komi zbog otrovanja objavila je *Pond* 1984. (7), navodeći da 13-35% takvih bolesnika umire bez obzira na primjenu intenzivnih mjera za odstranjenje otrova iz organizma.

Ukupni letalitet od 11,5% koji smo zabilježili u svom uzorku bolesnika u komi zbog otrovanja dobro korelira s većinom citiranih podataka (7,8,15,25). Pritom valja naglasiti da su u nekima od citiranih radova (22,23) najzastupljeniji bolesnici s blažim stupnjem poremećaja svijesti, koje su *Reed i suradnici* (8), *Mathew i suradnici* (26) te *Plum i Posner* (1) svrstali u 0, I. ili II. stupanj kome. To su bolesnici u stanju sopora ili vrlo plitke kome, što uzrokuje prividno nizak letalitet kad su u uzorku zastupljeni u većem broju. Time se također nameće i pitanje opravdanosti dijagnoze komatoznog stanja u 0, I. i II. stupnju citiranih klasifikacija toksičnih koma, koje se trenutno najviše koriste u kliničkoj praksi. Ovo pitanje su razmotrili *Beritić i Dimov* 1977. godine (2), zaključivši da bi trebalo s više kritičnosti postavljati dijagnozu kome pri susretu s otrovanim bolesnikom poremećene svijesti.

U našem uzorku komatoznih bolesnika 62,9% je bilo u dubokoj komi (33,4% u IV. stupnju i 29,5% u III. stupnju kome), a od 12 umrlih bolesnika, 11 je bilo u IV. stupnju kome. Ako izuzmemo 4 umrla bolesnika koji su bili u komi više od 48 sati prije primitka, ili su umrli unutar 30 minuta od primitka, letalitet u našem uzorku iznosi 7,9%, što je niži podatak od letaliteta za bolesnike u komi zbog otrovanja navedenih u citiranim radovima.

Analizom patoanatomskih nalaza kod obduciranih bolesnika koji su umrli u komi zbog otrovanja, zabilježili smo da je 9 bolesnika podleglo komplikacijama u komi (pneumonija, edem pluća i moždano krvarenje). U dva bolesnika uzrok smrti je bila prethodno postojeća bolest (ciroza jetre s komplikacijama).

Naši podaci o uzrocima smrti dobro koreliraju s objavljenim podacima. Prema *Nicholsonu* (6) i *Jayu i suradnicima* (27) najčešće letalne komplikacije otrovanja su konvulzije, moždana krvarenja, hipotermija, pneumonija, adultni respiratorni distress sindrom i akutno zatajenje bubrega. *Fрати i suradnici* (12) su kao



najčešće komplikacije u komi zbog otrovanja opisali plućne i urinarne infekcije, arterijsku hipotenziju, aritmije srca i konvulzije. *Goodman i suradnici* (28) su objavili da je u 3 od 4 bolesnika umrla u komi zbog otrovanja barbituratima dugog djelovanja uzrok smrti bila obostrana pneumonija, a u jednog edem pluća. Ta dva patološka stanja predstavljala su i dvije najčešće komplikacije u uzorku od 142 bolesnika u barbituratnoj komi (28). *Arieffi Friedman* (15) su također zapazili da se kod koma uzrokovanih barbituratima i glutetimidom kao komplikacija javljaju pneumonija, edem pluća, gram-negativna sepsa i šok, a *Dreibach* (5) je kao najčešći patoanatomski nalaz u umrlih od intoksikacije etilnim alkoholom zabilježio edem mozga i cirozu jetre.

U našem uzorku metode ekstrakorporalnog odstranjenja otrova iz krvi (hemodijaliza, hemoperfuzija ili kombinacija obih metoda) primjenjivane su uglavnom u teško otrovanih bolesnika u dubokoj komi.

Hemoperfuzija preko obloženih čestica drvenog ugljena ("coated activated charcoal") djelotvornije odstranjuje polarne toksine i metabolite (29,30), dok hemoperfuzija preko jantarne smole kao ionskog izmjenjivača ("XAD-4 resin") bolje odstranjuje nepolarne toksine (31). Potonjom metodom koristili smo se u svih bolesnika u kojih je primijenjena hemoperfuzija.

Rezultati su pokazali vrlo dobar uspjeh ekstrakorporalnih metoda liječenja bolesnika koji su bili u komi zbog otrovanja. Značajno je da nijedan od 12 bolesnika liječenih kombinacijom hemodijalize i hemoperfuzije nije umro, iako je među njima bilo 9 bolesnika u komi IV. stupnja.

Od 13 bolesnika otrovanih lijekovima koji djeluju na CNS, u kojih su primijenjene ekstrakorporalne metode, nitko nije umro. U toj skupini liječeno je i 6 bolesnika otrovanih tricikličkim antidepresivima (dva bolesnika otrovana amitriptilinom; dva otrovana amitriptilinom i imipraminom; dva otrovana amitriptilinom, imipraminom i doksepinom).

Još 1975. je *Vale sa suradnicima* (32) opisao uspješnu primjenu hemoperfuzije u 6 bolesnika u komi IV. stupnja otrovanih depresorima CNS-a (barbituratima ili glutetimidom). Svih 6 je u toku hemoperfuzije došlo k svijesti. Poznato je da hemodijaliza nije djelotvorna u otrovanjima imipraminom i amitriptilinom, koji su značajno vezani za proteine plazme, a doksepin se dijelom može odstraniti hemodijalizom (33). Podaci o učinku hemoperfuzije u otrovanju tricikličkim antidepresivima su različiti (34,35), ali u nas je opisan uspjeh u odstranjenju amitriptilina, imipramina, doksepina i bromazepama u bolesnice u komi IV. stupnja metodom kombinirane hemodijalize i hemoperfuzije (36). Jednako dobar učinak hemoperfuzije u liječenju 3 bolesnika u komi IV. stupnja otrovanih tricikličkim antidepresivima opisala je i *Pond sa suradnicima* 1979. (37), pri čemu su dva bolesnika liječena hemoperfuzijom preko obloženih čestica drvenog ugljena, a jedan hemoperfuzijom preko jantarne smole.

Naši rezultati u liječenju otrovanja tricikličkim antidepresivima i drugim psihofarmacima metodom hemodijalize i hemoperfuzije istovremeno, ili samo hemoperfuzije preko jantarne smole, upućuju na djelotvornost tih metoda u liječenju teških otrovanja psihofarmacima.



U našem uzorku komatoznih bolesnika liječenih metodama ekstrakorporalnog odstranjenja otrova iz krvi 16 bolesnika bilo je otrovano pesticidima. Nakon primjene tih metoda umrla su samo 2 bolesnika u komi IV. stupnja liječena hemodijalizom zbog otrovanja parakvatom. Od 11 bolesnika u kojih je u terapiju uključena hemoperfuzija (izolirano ili u kombinaciji s hemodijalizom) nitko nije umro. Ti rezultati podržavaju tvrdnju da hemoperfuzija ili kombinacija hemodijalize i hemoperfuzije može biti vrlo djelotvorna u liječenju bolesnika u komi zbog otrovanja pesticidima. Iako *Vale i suradnici* (38) nisu bili zadovoljni odstranjenjem parakvata metodom hemoperfuzije preko drvenog ugljena, *Okonek i suradnici* (39) su 1979. objavili podatke o povoljnom učinku te metode u 2 komatozna bolesnika otrovana parakvatom. Više autora navodi značajne prednosti hemoperfuzije pred hemodijalizom u odstranjenju organskofosfornih spojeva parationa i paraoksona (40,41), metilparationa (42) i dimetoata (43).

Porast znanja o metabolizmu i eliminaciji mnogih otrova proširio je indikacije za primjenu metoda ekstrakorporalnog odstranjenja otrova iz krvi. *Better i suradnici* (44) su upozorili na prijeku potrebu primjene tih metoda u bolesnika u komi zbog otrovanja koji ispunjavaju slijedeće uvjete: teško otrovanje praćeno hipoventilacijom, hipotermijom i arterijskom hipotenzijom koje ne reagira na konzervativnu terapiju, letalna koncentracija otrova u krvi i prolongirana koma. *Lorch i Garella* (24) su, nasuprot tome, osporili potrebu šire primjene ekstrakorporalnih metoda u liječenju otrovanja, jer su samo primjenom konzervativnih metoda kod bolesnika u dubokoj komi uspjeli održati letalitet oko 1%.

Ipak, prema objavljenim rezultatima (7, 31, 32, 37, 39, 45, 46) hemodijaliza i hemoperfuzija ili kombinacija tih metoda zauzimaju sve značajnije mjesto u terapiji otrovanja egzogenim otrovima. *Rosenbaum i suradnici* (45) i *DeBroe i suradnici* (47) su utvrdili da se kontinuiranom i prolongiranom primjenom kombinacije hemodijalize i hemoperfuzije u bolesnika u komi zbog otrovanja može iz krvi odstraniti velika količina otrova, bitno skratiti trajanje kome i spriječiti nastup komplikacija. Jedina kontraindikacija za takvu terapiju je primjena oralnih antikoagulansa ili druga stanja koja bi se mogla pogoršati indukcijom trombocitopenije u toku hemoperfuzije (45). Dakako, djelotvornost ekstrakorporalnih metoda u odstranjenju otrovnih tvari iz krvi ovisi o vezanju tvari za proteine plazme, veličini molekule, volumenu distribucije, protoku krvi u aparatu i na prvom mjestu o činitelju vremena proteklog od otrovanja do dolaska u specijalizirani odjel za liječenje otrovanih bolesnika.

#### Literatura

1. *Plum F. i Posner J.B.*: The diagnosis of stupor and coma. Multifocal, diffuse and metabolic brain diseases causing stupor or coma (pogl. 4.). F. A. Davis Co., Philadelphia, 3. izd. 1982
2. *Beritić T. i Dimov D.*: Proposal for an international classification of toxic coma. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 41 (suppl. 2) (1977) 393.

3. *Posner J.B.*: The comatose patient. *J. Am. Med. Assoc.*, 233 (1975) 1313.
4. *Velvart J.*: Epidemiologie der akuten medikamentösen Vergiftungen in der Schweiz, Schweiz. Med. Wschr., 112 (1982) 1101.
5. *Dreisbach R.H.*: Handbook of poisoning. Lange Medical Publications, Los Altos, California, II. izd. 1983.
6. *Nicholson D.P.*: The immediate management of overdose. *Med. Clin. N. Amer.* 67 (1983) 1279.
7. *Pond S.M.*: Diuresis, dialysis and hemoperfusion. Indications and benefits. *Emerg. Med. Clin. N. Amer.*, 2 (1984) 29.
8. *Reed C.F., Driggs M.F. i Foote C.C.*: Acute barbiturate intoxication: a study of 300 cases based on a physiologic system of classification of the severity of the intoxication. *Ann. Int. Med.* 37 (1952) 290.
9. *Jennett B. i Bond M.*: Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *Lancet*, 1 (1975) 480.
10. *Ghodse A. H.*: Deliberate self-poisoning: a study in London casualty department. *Br. Med. J.*, 1 (1977) 805.
11. *Vale J.A.*: The epidemiology of acute poisoning. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 41 (suppl.2) (1977) 443.
12. *Frati M.E., Marruecos L., Martin M.L. i Laporte J.R.*: Acute severe poisoning in Spain: Clinical outcome related to the implicated drugs. *Human Toxicol.*, 2 (1983) 625.
13. *Lechleitner M., Drexel H., Kathrein H., Hochleitner M. i Dienstl F.*: Art, Zahl und Verteilungsmodus von Intoxikationsfällen an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck. *Wien. Klin. Wschr.*, 95 (1983) 621.
14. *Arvela P. i Jounela A.J.*: Survey of acute poisoning cases in North Finland during 1973-1982. *Fin. Toxicol. Lett.*, 20 (1983) 123.
15. *Arieff A.I. i Friedman E.A.*: Coma following nonnarcotic drug overdosage: management of 208 adult patients. *Am. J. Med. Sci.*, 266 (1973) 405.
16. *Garriott J.C., Di Maio V.J. i Petty C.S.*: Death by poisoning: a ten-year survey of Dallas county. *J. Forensic Sci.*, 27 (1982) 868.
17. *Afifi A.A., Sachs S.T., Lee V.Y., Weil M.H. i Sheibin H.*: Accumulative prognosis index for patients with barbiturate, glutethimide and meprobamate intoxication. *N. Engl. J. Med.*, 285 (1971) 2497.
18. *Chazan J.A. i Garella S.*: Glutethimide intoxication. *Arch. Int. Med.*, 128 (1971) 215.
19. *Hadden J., Johnson K., Smith S., Price L. i Giardina E.*: Acute barbiturate intoxication. *J. Am. Med. Assoc.*, 209 (1969) 893.
20. *Henderson L.W. i Merrill J.P.*: Treatment of barbiturate intoxication. *Ann. Int. Med.*, 64 (1966) 876.
21. *Piper K.W. i Griner P.F.*: Suicide attempts with drug overdose. *Arch. Int. Med.*, 134 (1974) 703.
22. *McCarron M.M., Schulze B.W., Walberg C.B., Thompson G.A. i Ansari A.*: Short-acting barbiturate overdosage. Correlation of intoxication score with serum barbiturate concentration. *J. Am. Med. Assoc.*, 248 (1982) 55.
23. *Plum F. i Swanson A.G.*: Barbiturate poisoning treated by physiological methods. *J. Am. Med. Assoc.*, 163 (1957) 827.
24. *Lorch J.A. i Garella S.*: Hemoperfusion to treat intoxications. *Ann. Int. Med.*, 91 (1979) 301.
25. *Biggs J.T., Spiker D.G., Petit J.M. i Ziegler V.E.*: Tricyclic antidepressant overdose. *J. Am. Med. Assoc.*, 238 (1977) 135.
26. *Matthew H., MacKintosh T.F., Tompsett S.L. i Cameron J.C.*: Gastric aspiration and lavage in acute poisoning. *Br. Med. J.*, 1 (1966) 1333.
27. *Jay S.J., Johanson W.G. i Piercen A.K.*: Respiratory complications of overdose with sedative drugs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 112 (1975) 591.
28. *Goodman J.M., Bischel M.D., Wagers P.W. i Harbour B.H.*: Barbiturate intoxication: morbidity and mortality. *West. J. Med.*, 124 (1976) 179.



29. Gelfand M.C., Winchester J.F., Kneppshield J.H., Hanson K.M., Cohan S.L., Strauch B.S., Geoly K.L., Kennedy A.C. i Schreiner G.E.: Treatment of severe drug overdosage with charcoal hemoperfusion. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, 23 (1977) 599.
30. Gibson T.P., Reich S.D., Krumlovsky F.A. i Ivanovich P.: Hemoperfusion for methotrexate removal. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 23 (1978) 351.
31. Rosenbaum J.L., Kramer M.S. i Raja R.M.: Resin hemoperfusion for acute drug intoxication. *Arch. Int. Med.*, 136 (1976) 263.
32. Vale J.A., Rees A.J., Widdop B. i Goulding R.: Use of charcoal hemoperfusion in the management of severely poisoned patients. *Br. Med. J.*, 1 (1975) 5.
33. Gelfand M.C.: Hemoperfusion in drug overdose. *J. Am. Med. Assoc.*, 240 (1978) 2761.
34. Seyffart G.: Poison index: dialysis and hemoperfusion in poisoning. Verlag Carl Bindernagel, Friedberg, 1979.
35. xxx: Poison index list. Cit. prema Seyffart G.: Poison index. Fresenius Foundation, Bad Homburg, (1979).
36. Duraković Z., Gašparović V., Ivanović D., Plavšić F., Gjurašin M. i Čiček J.: Primjena hemoperfuzije u liječenju otrovanja psihofarmacima. *Lij. Vjes.*, 104 (1982) 16.
37. Pond S.M., Rosenberg J., Benowitz N.L. i Takki S.: Pharmacokinetics of haemoperfusion for drug overdose. *Clin. Pharmacokinetics*, 4 (1979) 329.
38. Vale J.A., Crome P., Volans G.N., Widdop B. i Goulding R.: The treatment of paraquat poisoning using oral sorbents and charcoal haemoperfusion. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 41 (suppl.2) (1977) 109.
39. Okonek S., Baldamus C.A., Hofman A., Schuster C.J., Bechstein P.B. i Zoller B.: Two survivors of severe paraquat intoxication by "continuous hemoperfusion" *Klin. Wschr.*, 57 (1979) 957.
40. Okonek S.: Probable progress in the therapy of organophosphate poisoning. *Arch. Toxicol.*, 35(1976) 221.
41. Okonek S.: Hemoperfusion with coated activated charcoal in the treatment of organophosphate poisoning. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 41 (suppl.2) (1977) 85.
42. Luzhnikov E.A., Yaroslavsky A.A., Molodenkov M.N., Shurkalin B.K., Evseev N.G. i Barsukov V.F.: Plasma perfusion through charcoal in methylparathion poisoning. *Lancet*, 1 (1977) 38 (letter).
43. Nagler J., Braeckman R.A., Willems J.L., Verpooten G.A. i DeBroe M.E.: Combined hemoperfusion-hemodialysis in organophosphate poisoning. *J. Appl. Toxicol.*, 1 (1981) 199.
44. Better O.S., Brunner G., Chang T.M.S., Courtney J.M., Farrell P.C., Gelfand M.C., Gimson A., Gurland H.J., Hoffer E., Maeda K., Maini R., Rosenbaum J.L., Sideman S., Taitelman U. i Winchester J.F.: Controlled trials of hemoperfusion for intoxication. *Ann. Int. Med.*, 91 (1979) 925, (letter).
45. Rosenbaum J.L., Kramer M.S., Raja R.M., Krug M.J. i Bolisay C.G.: Current status of hemoperfusion in toxicology. *Clin. Toxicol.*, 17 (1980) 493.
46. Trafford J.A.P., Jones R.H., Evans R., Sharp R., Sharpstone P. i Cook J.: Haemoperfusion with R-004 Amberlite resin for treated acute poisoning. *Brit. Med. J.*, 2 (1977) 1435.
47. DeBroe M.E., Verpooten G.A., Christiaens M.A., Rutsaert R.J., Holvoet J., Nagler J. i Heyndrickx A.: Clinical experience with prolonged combined hemoperfusion-hemodialysis treatment of severe poisoning. *Artif. Organs*, 5 (1981) 59.



*Summary*

COMATOSE STATES CAUSED BY INTOXICATION

A twelve-year experience

The study included a total of 105 patients in a state of coma caused by intoxication, who were treated at an intensive care unit over a period of twelve years. Sixty-six patients were intoxicated with drugs that affect the central nervous system, six with drugs that affect the other organs, 18 were intoxicated with pesticides and 15 with alcohol. Fifty-eight patients had taken two or more toxic agents simultaneously. Thirty-five patients were in a state of grade IV coma, 31 were in grade III, 27 in grade II, nine in grade I and three patients were in grade 0 coma. The overall mortality was 11.5%. Of 12 deceased patients, 11 were in grade IV coma and one was in grade III coma. The autopsy findings are described.

Extracorporeal methods for the elimination of toxins from the blood (haemodialysis, haemoperfusion or a combination of the two methods) were applied in 32 heavily intoxicated patients. The mortality in this group was 9.4%. The three deceased patients were in grade IV coma. The results indicate good applicability of these methods for toxin elimination. Their use in deep or prolonged comatose states caused by intoxication, and in cases of severe intoxication following ingestion of lethal doses of toxic agents is therefore recommended.

*Clinical Hospital Centre, Department of Internal Medicine  
Rebro University Hospital, Zagreb*

*Received for publication  
April 3, 1987*