

ISTODOBNA PRIMJENA HEMODIJALIZE
I HEMOPERFUZIJE U LIJEČENJU OTROVANJA
INHIBITORIMA ACETILKOLINESTERAZE

Z. Duraković, D. Ivanović, V. Gašparović i M. Gjurašin

Zavod za hitnu internu medicinu, Klinika za unutrašnje bolesti s poliklinikom
Rebro Medicinskog fakulteta Sveučilišta i Kliničkog bolničkog centra u
Zagrebu, Zagreb

(Primljeno 10. X 1984)

Prikazan je tijek bolesti trojice bolesnika otrovanih inhibitorima acetilkolinesteraze. Sva trojica bila su u stanju kome, a jedan je umjetno respiriran. Sva su trojica podvrgnuta postupku hemodijalize i hemoperfuzije jantarnom smolom istodobno i klinička se slika za kratko vrijeme poboljšala. Trombociti su nakon postupka iznosili prosječno 41% od ishodnih vrijednosti. Raspravlja se o nekim aspektima tih otrovanja.

Otrovanja napose inhibitorima acetilkolinesteraze zahtijevaju brzu dijagnostiku i brze terapijske mjere. One se sastoje u ispiranju želuca (ako je otrov uzet *per os*), održavanju ventilacije sve do primjene respiratora te primjeni atropina, i po potrebi pralidoksima. U ranom periodu otrovanja inhibicija je reverzibilna i može se reaktivirati oksimima. U najnovije vrijeme u liječenju tih otrovanja spominju se i metode izvantjelesne eliminacije otrova (1, 2). Nedavno smo liječili tri bolesnika koji su bili u najtežem stanju intoksikacije tim otrovima i koji su uspješno liječeni hemodijalizom i hemoperfuzijom.

PRIKAZ BOLESNIKA

1. *Bolesnik S. K.*, 28 god. Doživio je prometnu nesreću s materijalnom štetom, zbog čega je kod kuće popio u svrhu suicida oko 1 dcl kvinalfosa (oralna LD₅₀ za štakora iznosi 66 mg/kg), nakon čega je odmah povraćao. Na putu do Klinike izgubio je svijest, a dovezen je 50 minuta nakon otrovanja.

Pri dolasku pacijent je bio cijanotičan, s bijelom pjenom na ustima, nepravilnog disanja, mlohavih udova, u dubokoj komi i nije reagirao na podražaje. Bio je inkontinentan stolicom i mokraćom. Zjenice su bile točkaste, bez reakcija na svjetlo. Na plućima su se difuzno čuli hropci. Akcija srca je bila ritmična, veoma tihih tonova. RR 18,7/10,7 kPa, c/p 90/min. Trbuh je bio palpatorno bez osobitosti.

Iz laboratorijskih nalaza ističemo: GuK 7,6/10,1 / 5,0 mmol/L, ostali nalazi bez osobitosti. Kolinesteraza u serumu 5. dana bolesti iznosila je 1 000 U/L. Trombociti 201;126;97;95 i 134 x 10⁹/L. Protrombinsko vrijeme iznosilo je 16 s (50%) do 17 s (44%), zatim 15,5 s (53%) do 12 s (100%). Rendgenska slika pluća bila je bez patoloških promjena. EKG je pokazivao fokalni blok desne grane Hisova snopa.

Odmah nakon dolaska ispran je želudac, postavljen supklavijski kateter za hidrataciju, učinjen je arterijsko-venski spoj na lijevoj potkoljenici i proveden postupak ekstrakorporalne hemodijalize pločastim dijalizatorom površine 1,4 m². Odmah zatim je proveden postupak hemoperfuzije na jantarnoj smoli (XAD-4) tijekom 4 sata, pomoću opće heparinizacije. Postupak je započet u 18,15 sati, a već u 19,30 sati bolesnik odgovara na pitanja. Protok krvi u aparatu iznosio je 200 ml/min. Na kraju postupka pojavila se makrohematurnija uz niske vrijednosti trombocita (48,2% od početnih vrijednosti) i produženo protrombinsko vrijeme, zbog čega je dalji postupak prekinut. Te su smetnje drugog dana nestale. Bolesnik je nakon završetka postupka bio uredna kontakta. Nazogastrična sonda i uretralni kateter, koji su bili postavljeni pri dolasku, uklonjeni su. Dalji tijek bolesti bio je uredan. Pacijent je liječen atropinom i pralidoksimom, a serumska kolinesteraza je 13. dana bolesti iznosila 50% od donje granice normale. Tri dana nakon prijema pojavili su se simptomi apstinencije, zbog čega je liječen klometiazolom, a zatim meprobamatom. Otpušten je iz Klinike 16. dana nakon prijema. Psihijatrijski nalaz navodi da je pacijent kritičan prema počinjenom djelu i doima se kao kratkotrajna afektivna reakcija kod histeriformne strukture ličnosti.

2. *Bolesnik J. B., 48 god.* Ima dugotrajnu ulkusnu bolest, a 1971. god. operiran je zbog perforacije duodenalnog ulkusa (suture), dok je 1974. učinjena resekcija želuca zbog istih razloga. Ponovo se javljaju ulkusne tegobe 1979, a od 1980. god. pije svakodnevno veće količine alkoholnih pića.

Prije sadašnje bolesti u pripitom stanju popio je nepoznatu količinu kvinalfosa, misleći da je alkoholno piće, i nekoliko minuta nakon toga izgubio je svijest. Pri dolasku je bio duboko komatozan, oznojen, crvena lica, s dosta sekreta u usnoj šupljini, točkastih zjenica koje nisu reagirale na svjetlo, plitkih respiracija, cijanotičnih okrajina. Vratne su vene bile nabrekle, a na plućima čulo se mnogo hropaca difuzno. Akcija srca je bila ritmična, tonovi veoma tihi, a RR je iznosio 22,7/10,7 kPa, uz c/p

80/min. Jetra se palpivala za 4 cm. Alkohol u krvi pri dolasku iznosio je 1‰, leukociti $10,4-7,6 \times 10^9/L$ (od toga nesegmentirani $10-3‰$). GuK $18,2-4,9$ mmol/L, dok su ostali »standardni« laboratorijski nalazi bili normalnih vrijednosti. Kolinesteraza u serumu iznosila je 68 U/L, trombociti $372;166;146$ i $126 \times 10^9/L$. Pri dolasku utvrđena je dekompenzirana respiratorna i metabolička acidoza i globalna respiratorna insuficijencija, a kasnije je nalaz bio uredan. EKG nalaz bio je uredan.

Odmah pri dolasku ispran je želudac, a zbog progresije respiratorne insuficijencije postavljen je endotrahealni tubus. Pacijent je priključen uz respirator jer nije mogao spontano disati nakon čega je postavljen supklavijski kateter za dijalizu. Odmah je proveden postupak hemodijalize kapilarnim dijalizatorom površine $1,3$ m², a odmah zatim postupak za hemoperfuziju na jantarnoj smoli (XAD-4), uz opću heparinizaciju. U početku postupka snizio se krvni tlak, no taj se povisio primjenom infuzijskih otopina. Protok krvi u aparatu iznosio je 150 ml/min. Postupak je proveden 3 sata i 15 minuta. Tijekom postupka krvni se tlak normalizirao, a stanje svijesti se popravilo. Zatim je uspostavljena adekvatna akcija disanja pa je endotrahealni tubus izvađen 8 sati nakon postavljanja. Drugo jutro pacijent je bio posve kontaktibilan i priseban. Trombociti su se tijekom postupka snizili na $39,2‰$ od ishodnih vrijednosti. Uz atropin i pralidoksim, bolesnik je trećeg dana liječen i meprobamatom zbog razvoja apstinencijskog sindroma. Otpušten je kući u dobru općem stanju, 12. dana boravka u Klinici.

3. *Bolesnik J. Š., 29 god.* Postoji podatak da je 1982. god. pokušao samoubojstvo presijecanjem krvnih žila lijeve podlaktice, a u ožujku 1983. pokušao je samoubojstvo ubodom noža u predio srca — hitno je operiran. Iste godine, nakon konfliktne situacije u obitelji, popio je oko 1,5 dcl kvinalfosa. Nakon toga dovezen je u regionalnu zdravstvenu ustanovu gdje je dobio ukupno 40 mg atropina frakcionirano iv., a u Kliniku je primljen 9 sati nakon otrovanja. Inače postoje podaci da je pio oko 1 litru rakije na dan.

Pri dolasku pacijent je bio komatozan, afebrilan, uskih zjenica koje nisu reagirale na svjetlo. Na plućima čuli su se hropci difuzno. Akcija srca bila je ritmična, jasnih tonova, uz RR $16,0/10,0$ kPa, c/p 96/min. Trbuh je bio uredna nalaza. Čula se hiperperistaltika. Postojale su mišićne fascikulacije. U nalazima imao je leukocita $11,0-4,0 \times 10^9/L$, od toga nesegmentiranih $10‰$. Trombociti su iznosili 145 i $60 \times 10^9/L$, protrombinsko vrijeme nakon postupka hemoperfuzije iznosilo je 15 s ($46‰$). Kolinesteraza u serumu kod dolaska bila je 68 U/L. Pri dolasku acidobazni status upućivao je na dekompenziranu metaboličku acidozu (iz krvi hiperemizirane uške), kasnije je nalaz bio uredan. EKG nalaz bio je bez osobitosti.

S obzirom na težinu kliničke slike odmah je postavljen kateter u gornju šuplju venu kroz desnu supklavijsku venu, pa je proveden postupak izvantjelesne hemodijalize kapilarnim dijalizatorom površine $1,3$ m². Od-

mah zatim proveden je postupak za hemoperfuziju na jantarnoj smoli (XAD-4) u trajanju od 2,5 sata uz opću heparinizaciju. Protok krvi u aparatu bio je 200 ml/min. Klinički se odmah tijekom i nakon tog postupka popravilo stanje svijesti i od kome pacijent postaje somnolentan. I dalje se davao atropin uz pralidoksim, a zbog razvoja simptoma apstinencije drugog dana bolesti pacijent dobiva klometiazol u infuziji, a nakon toga meprobamat. Bolesnik je bio u dobroj kliničkom stanju, afebrilan, s vrijednostima krvnog tlaka i bila u granici normale. Radi daljeg liječenja premješten je osmog dana bolesti u Psihijatrijsku kliniku zbog psihogene depresivne reakcije, trećeg pokušaja samoubojstva.

RASPRAVA

U liječenju otrovanja danas se rabe različite metode, među inima i hemodijaliza i hemoperfuzija (3, 4). U ovom postupku hemoperfuzije krv se propušta kroz kolonu u kojoj se kao adsorbens nalazi jantarna smola kao ionski izmjenjivač. Tu se iskorištavaju fizikalno-kemijska svojstva adsorbensa, za razliku od hemodijalize gdje postoji koncentracijski gradijent krvi i otopine za dijalizu kroz polupropusnu membranu. Metoda hemoperfuzije djelotvorna je u eksperimentu (5, 6) kad se upotrijebi jantarna smola za eliminaciju organskofosfornih otrova. Malo je iskustva s njezinom primjenom u otrovanju inhibitorima kolinesteraze, i to upotrebom aktivnog ugljena (7) u kombinaciji s dijalizom. Djelotvornost hemoperfuzije veća je kod liposolubilnih tvari vezanih na proteine plazme, što je manja molekula i što je veći protok krvi u aparatu. Najbolje se odstranjuju molekule veličine 300—5000 daltona. No tim se postupkom mogu dogoditi i komplikacije, od kojih je najčešća trombocitopenija, pa je postupak vezan za najteža stanja otrovanja. Opisana su tri bolesnika otrovana metil-parationom (1) koji su liječeni metodom perfuzije plazme kroz kolonu s aktivnim ugljenom. Jedan od njih je umro zbog pneumonije. Metoda hemoperfuzije aktivnim ugljenom opisana je u liječenju 25-godišnjeg bolesnika (5), u suicidalnoj namjeri, a postupak je učinjen 25,5 sati nakon otrovanja. Bolesnik je umro u cerebralnoj komi. *In vitro*, usporedbom hemodijalize i hemoperfuzije (5) u analizi klirensa organskofosfornih spojeva, nitrostigmin nije bio dijalizabilan, a hemoperfuzijom aktivnim ugljenom klirens mu je iznosio 59,2 ml/min. Demeton-S-metil sulfoksid imao je viši klirens hemoperfuzijom nego dijalizom (83,7:60,0) kao i dimetoat (87,8:59,1 ml/min). U publikaciji Seyffart (3) od organskofosfornih otrova, navodi se da je za malation forsirana diureza djelotvorna (+) kao i peritonealna (+) te hemodijaliza (++) i hemoperfuzija aktivnim ugljenom (+), dok se ne navodi podatak za hemoperfuziju pomoću jantarne smole. Opisana je 34-godišnja bolesnica (7) koja je u suicidalnoj namjeri uzela organskofosforni otrov ali nije bila poremećene svijesti. Uspješno je liječena hemoperfuzijom aktivnim ugljenom u kom-

binaciji s hemodijalizom, tijekom 24 sata. Postoje i pojedinačni opisi primjene tih dviju metoda istodobno: hemoperfuzije aktivnim ugljenom i hemodijalizom. Opisano je 15 bolesnika otrovanih različitim psihofarmaceutima, liječenih tim kombinacijama (8). No to je dijelom kontroverzno područje u liječenju otrovanja organskofosforinim otrovima, pa se i u nekim najnovijim publikacijama ta metoda i ne spominje (9).

U opisana tri bolesnika klinička je slika bila posebno teška, jedan je respiriran aparatom, a sva su trojica bila u stanju kome i u sve trojice uspješno je primijenjena metoda hemodijalize s hemoperfuzijom pomoću jantarne smole, o čemu u literaturi nema jasnog stava. U svu trojice te su metode za relativno kratko vrijeme rezultirale oporavkom: jedan je bolesnik postao posve kontaktibilan na kraju tog postupka, drugi je iz kome prešao u somnolentno stanje, treći je iz stanja apnoje prodisao, te je ekstubiran i za kratko vrijeme stanje se svijesti popravilo. Postoje podaci *in vitro* (2) u prilog hemoperfuziji pomoću jantarne smole u otrovanjima: paration ima klirens 59,2 (relativni klirens u % od lijeka ili pesticida dostignut kod protoka krvi od 1,25 ml/min) na akrilhidrogel drvenom ugljenu, a na jantarnoj smoli 81,3.

Smatramo da se svaki bolesnik otrovan organskofosforinim insekticidom treba liječiti na odjelu intenzivne skrbi uz trajno praćenje svih vitalnih funkcija, jer se tu mogu, u najtežim stanjima, primijeniti navedene terapijske metode.

Literatura

1. Luzhnikov, E. A., Yaroslavsky, A. A., Molodenkov, M. N., Shurkalin, B. K., Evseev, N. G., Barsukov, U. F.: *Lancet*, 1 (1977) 38.
2. Okonek, S.: Adsorption kinetics of drugs and pesticides as a function of the adsorbent material. U: Hemoperfusion, ur. Sideman, S., Chang, T. M. S., McGraw-Hill, Washington 1980, str. 223—226.
3. Seyffart, G.: Poisoning index, dialysis and hemoperfusion in poisoning, poglavlje: Malathion II. izdanje, Bad Homburg 1983.
4. Duraković, Z., Plavšić, F., Ivanović, D., Gašparović, V., Gjurašin, M.: *Artif. Organs*, 6 (1982) 205.
5. Okonek, S.: *Arch. Toxicol.*, 35 (1976) 221.
6. Okonek, S., Tonnis, H. J., Baldamus, C. A., Hofmann, A.: *Artif. Organs*, 3 (1979) 343.
7. Nagler, J., Braeckman, R. A., Willems, J. L., Verpooten, G. A., De Broe, M. E.: *J. Appl. Toxicol.*, 1 (1981) 199.
8. De Broe, M. E., Verpooten, G. A., Christiaens, M. A., Rutsaert, R. J., Holvoet, J., Nagler, J., Heyndrickx, A.: *Artif. Organs*, 5 (1981) 59.
9. Nicholson, D. P.: *Med. Clin. N. Am.*, 67 (1983) 1289.

Summary

COMBINED USE OF HAEMODIALYSIS AND HAEMOPERFUSION IN THE TREATMENT OF ORGANOPHOSPHATE POISONING

The paper deals with three cases of poisoning with cholinesterase inhibitors. All the three patients were in a comatous state. Simultaneous treatment with haemodialysis and XAD-4 haemoperfusion gave good results.

The impairment of the coagulation mechanism poses the greatest disadvantage of this method which in some cases, however, is indispensable to save life.

*Department of Internal Medicine
University Hospital Rebro, Zagreb*

*Received for publication
October 10, 1984*