

# VYUŽITIE MIMOTELOVEJ ELIMINÁCIE V TOXIKOLÓGII

## Extracorporeal elimination use in toxicology

Jaroslav KRESÁNEK<sup>1</sup>, Blažena CAGÁŇOVÁ, Silvia PLAČKOVÁ, Zora KLOBUŠICKÁ<sup>2</sup>

(Zo <sup>1</sup>Subkatedry dorastového lekárstva FZŠŠ SZU v Bratislave, vedúci doc. MUDr. Jaroslav Kresánek, PhD., mim. prof., a <sup>2</sup>Národného toxikologického informačného centra v Bratislave, vedúca PharmDr. Silvia Plačková, MPH)

### SÚHRN

V súčasnosti v klinickej toxikológii je tendencia ústupu od invazívnych metód v liečbe intoxikovaných pacientov. Na prvom mieste je cost benefit pre pacienta. To viedlo k prehodnoteniu efektívnosti zaužívaných eliminačných metód a k prijatiu indikácie ich použitia.

**Kľúčové slová:** eliminačná liečba – hemodialýza – hemoperfúzia – MARS – Prometheus.

### SUMMARY

Nowadays in clinic toxicology is a tendency of recession of invasive methods in treatment of intoxicated patients. The cost benefit for patients is on the first place. This led into reevaluation of efficiency of used elimination methods and determination of exact indication of use.

**Key words:** elimination therapy – hemodialysis – hemoperfusion – exchange blood transfusion – MARS – Prometheus.

### Úvod

Klasické mimotelové eliminačné metódy v klinickej toxikológii sa využívajú už niekoľko desaťročí. Dlhoročné skúsenosti viedli k prehodnoteniu efektívnosti zaužívaných eliminačných metód a k prijatiu indikácie ich použitia. V ostatnom čase pribudli nové (MARS, Prometheus), ktoré ukazovali nové možnosti. Prax ich preverila a spresnila ich využitie v liečbe intoxikovaného pacienta.

### Hemodialýza

Hemodialýza (HD) je liečebná metóda nahrádzajúca základnú funkciu obličiek – očisťovanie krvi od sploďín látkovej premeny, ako i toxínov (xenobiotík). Princíp je založený na dialýze, priestupnosť látok polopriepustnou membránou z jednej tekutiny (krvi) do druhej (dialýzačného roztoku) v smere koncentračného gradientu (difúzia látok). Vlastnosti membrány a dialýzačného roztoku ovplyvňujú priestupnosť rôznych látok, ako to vyžaduje konkrétny zdravotný stav pacienta. Súčasne sa odstráni z tela prebytočná voda, ktorú chorý nemôže vylúčiť obličkami (filtrácia látok). Hemodialýza je dnes základnou metódou liečby ťažkej obličkovej nedostatočnosti, a to buď akútnej (môže byť použitá na prechodný čas), alebo chronickej (je nutná pravidelná hemodialýza po zvyšok života, respektíve do transplantácie obličky). Krv sa odvádza z tela do dialýzačného prístroja, kde prebieha jej „čistenie“ a zbavená odpadových látok sa vracia.

Hemodialýza D je extrakorporálna metóda slúžiaca pri intoxikácii na urýchlenie eliminácie jedu alebo jeho toxických metabolitov z krvi, pri otravách potenciálne letálnymi dávkami (10). Prvýkrát HD použil Schreiner a spolprac. v r. 1955 u pacienta intoxikovaného kyselinou acetylsalicylovou (3). Dialyzovateľnosť látky závisí od jej

fyzikálnochemických vlastností, ako je dobrá rozpustnosť vo vode, malá molekulová hmotnosť (menej ako 500 daltonov), od farmakokinetických parametrov, ako je nízka väzba na plazmatické bielkoviny (< 70 %), malý distribučný objem (< 1 l/kg telesnej hmotnosti). Celkový klírens látky by sa mal hemodialýzou zvýšiť o 50 %, resp. skrátiť eliminačný polčas o jednu tretinu. Hemosialýza nie je opodstatnená u pacientov dostatočne reagujúcich na konzervatívnu liečbu!

### Peritoneálna dialýza

Pri peritoneálnej dialýze (PD) sa látky odstraňujú pomocou dialýzačnej tekutiny, ktorá sa zavádza do brušnej dutiny cez peritoneálny katéter. Indikácia: ako doplnková metóda v kombinácii s inými eliminačnými metódami (FD, HD, HP...), ak na pracovisku nie je dostupná iná účinnejšia dialýzačná liečba (5).

### Hemoperfúzia

Hemoperfúziou (HP) nazývame extrakorporálnu perfúziu krvi cez aktívne uhlie alebo umelú živicu (amberlit). Je to veľmi účinná eliminačná metóda, použiteľná aj pre jedy s väzbou na plazmatické bielkoviny (viac ako 75 %) dobre rozpustné v tukoch, teda prakticky nedialyzovateľné, ako i s väčšou molekulovou hmotnosťou. Jed musí mať afinitu k adsorbentu a vysokú koncentráciu v plazme. Mal by mať malý alebo len stredne veľký distribučný objem (1 – 5 l/kg). Aktívne uhlie adsorbuje polárne aj nepolárne jedy, živica odstraňuje lepšie nepolárne látky. Niekedy sa odporúča súčasné použitie hemodialýzy aj hemoperfúzie, najmä u pacientov s poruchou elektrolytovej rovnováhy. Celkový klírens nie je vyšší ako pri použití oboch metód samostatne (2).

**Tabuľka 1. Všeobecné indikácie pre HD a HP pri otravách (4)**  
**Table 1. xxx**

1. Progresívne zhoršovanie klinického stavu napriek intenzívnej podporenej liečbe
2. Závažná otrava s depresiou CNS vedúcou k hypoventilácii, hypotermii a artériovej hypotenzii
3. Zhoršenie endogénnej exkretnej funkcie pri hepatálnej, renálnej a kardiálnej insuficiencii
4. Otravy toxínmi, pri ktorých eliminačnou metódou dosiahneme rýchlejšiu elimináciu ako endogénnou cestou pečeňou a obličkami
5. Otravy toxínmi s pretrvávajúcimi toxickými účinkami, napr. metanolom, etylénglykolom, parakvátom

### Hemofiltrácia

Kontinuálnu artériovenóznou hemofiltráciu (CAVH) alebo kontinuálnu venovenóznou hemofiltráciu (CVVH), menej invazívne metódy, lepšie tolerujú hemodynamicky nestabilní pacienti najmä v pediatrii (4). Princíp je jednoduchý. Malý filter, ktorý je priepustný pre vodu a malé rozpustné častice, sa umiestni do mimotelového obehu. Krv pumpuje srdce. Ako eliminačná metóda má význam pri odstraňovaní častíc s veľkosťou od 10 000 do 50 000 daltonov a s veľkým distribučným objemom (4). CAVH a CVVH sú efektívne pri intotoxikáciách salicylanmi, báriom, lítiom, karbamazepínom, fenobarbitálom, metanolom, jódom, ortuťou, metformínom a kyselinou valproovou, ale celkový klírens pri HD je vo všeobecnosti

2- až 3-krát vyšší. Pokiaľ chceme dosiahnuť rovnaký efekt s použitím CAVH a CVVH, musí byť eliminačný čas dlhší, čo je však výhodné, pretože metódy sú menej invazívne a lepšie ich tolerujú hemodynamicky nestabilní pacienti a pacienti s ťažkou laktátovou metabolickou acidózou (3, 4).

### Plazmaferéza

Túto metódu možno teoreticky aplikovať pri intoxikácii niektorými látkami s vysokou väzbou na plazmatické bielkoviny v prípadoch, keď HP alebo HD nie je efektívna (napr. účinná pri intoxikácii fenytoínom) (1).

### Exsangvinačná transfúzia

Je to výmenná transfúzia, pri ktorej sa krv obsahujúca toxíny nahradí čerstvou krvou bez toxických prímiesí. Metóda sa často nepoužíva (1).

### Molekulový absorpčný recirkulačný systém

Je to extrakorporálna eliminačná metóda (Molecular Adsorbents Recirculating System, MARS), pri ktorej sa robí dialýza albumínov a ich následné očistenie od toxínov, odstránenie lipofilných toxínov viazaných na plazmatické bielkoviny z cirkulácie intoxikovaného pacienta. Metóda je dostupná v DFN Bratislava, DKAIM (obr. 1). Metóda je finančne pomerne náročná. Jej prínos je najmä u pacientov s hepatálnym zlyhaním. Zavedenie

**Tabuľka 2. Možnosti odstránenia jednotlivých xenobiót z organizmu mimotelovými eliminačnými technikami (modifikované podľa Goldfarba a Matalona)**

**Table 2. Properties of xenobiotics grouped by benefit of extracorporeal techniques for elimination**

Xenobiótikum	MW (dalton)	WS	Vd l/kg	PB (%)	Endogénny klírens ml/min/kg	PM	Komentár
<b>Klinický benefit</b>							
Bromidy	35	+	0,7	0	0,1	HD	
Etylénglykol	62	+	0,6	0	2,0	HD	
Izopropanol	60	+	0,6	0	NA	HD	
Lítium	7	+	0,6 - 1,0		0,4	HD	Cl↓ pri ARI
Metanol	32	+	0,6	0	0,7	HD	
Salicylany	138	+	0,2	50	0,9	HD, HP	
Teofylín	180	+	0,5	50	0,7	HP > HD	HP a HD možná kombinácia
Kyselina valproová	144	+	0,13 - 0,22	90	0,1	HD, HP	↑ koncentrácia asociovaná s ↓ % PB
<b>Možný klinický benefit</b>							
Amatoxíny	373 - 990	+	0,3	0	2,7 - 6,2	HD, HP	Efekt len do 7 h od požitia húb*/
Aminoglykozidy	> 500	+	0,3	1,5	< 10	HD/HF	Cl↓ pri ARI
Atenolol	255	+	1,0	2,5	< 5	HD alebo HP	Cl↓ pri ARI
Karbamazepín	236	-	1,4	74	1,3	HP	
Disopyramid	340	+	0,6	1,2	90	HP	Väzba na proteíny ↓ ako koncentrácia ↑
Fluoridy	19	+	0,3	50	2,5	HD	HD môže upraviť hypokalcémiu
Metotrexát	454	+	0,4 - 0,8	50	1,5	HF	
Parakvát	186	+	1,0	6	24,0	HP	
Fenobarbitál	232	-	0,5	24	0,1	HP	Len pri prolongovanej kóme
Fenytoín	252	-	0,6	90	0,3	HP	
Trichlóretanol	149	+	0,6	0,4	0,4	HD	Odstránenie metabolitov

Vysvetlivky: HD - hemodialýza, HP - hemoperfúzia, HF - hemofiltrácia, Cl - klírens, ARI - akútna renálna insuficiencia, MW - molekulová hmotnosť, WS - rozpustnosť vo vode, Vd - distribučný priestor, PB - väzba na bielkoviny, \*/Zilker 1994

do praxe podstatne znížilo výskyt hepatálnej encefalopatie a tým aj mortalitu na túto komplikáciu. *Indikácie MARS*: akútne a chronické zlyhanie pečene pri chorobách pečene i pri toxickom poškodení heparu, chronická cholestáza (pruritus), príprava pacienta na transplantáciu pečene, primárna dysfunkcia transplantovanej pečene a zlyhanie pečene po chirurgických výkonoch (1, 4, 5).

### Prometheus – systém separujúci frakcionovanú plazmu

Pri aplikácii sa využíva mimotelový obeh ako pri MARS-e. Krv pacienta sa rozdelí na krvinky a bielkovinovú zložku, ktorá obsahuje albumín pacienta. Prístroj využíva osobitný princíp detoxikácie albumínu pacienta od produktov látkovej premeny, spodín toxínov pomocou špeciálnych filtrov a vracia ho späť do krvného obehu. Okrem očisťovania albumínu sa pomocou prístroja odstraňuje nadbytočná tekutina, minerálne látky, ďalšie spodiny metabolizmu a toxíny. Prometheus sa dá použiť aj v prípade otravy hubami a liekmi, poškodzujúcimi pečeň, pri fulminantnej hepatitíde typu B (pri zlyhaní pečene) (5). Metóda je dostupná na I. internej klinike FNŠP ak. L. Déryera v Bratislave.

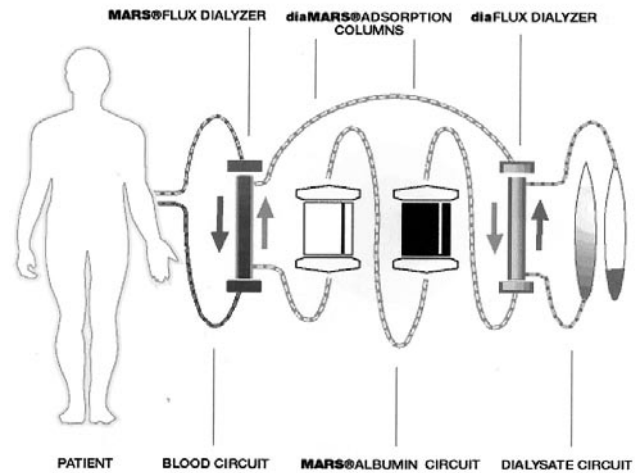
### Záver

V ostatných 40. rokoch techniky mimotelovej eliminácie zaznamenali veľký pokrok a každá nová technika priniesla obrovský entuziazmus, ale neraz aj rozčarovanie a sklamanie, ako i veľa pochybení. Tieto eliminačné techniky si vyžadujú kritické vyhodnotenie na základe fyzikálnych a chemických vlastností, kinetiky a dynamiky jednotlivých xenobiôtík v súlade s medicínou založenou na dôkazoch. S poľutovaním môžeme konštatovať, že literatúra je pomerne chudobná na vyhodnotenie a zaujatie reálneho postoja k vypracovaniu jednotlivých terapeutických postupov (guidelines) pri použití mimotelovej eliminácie v liečbe intoxikovaného pacienta.

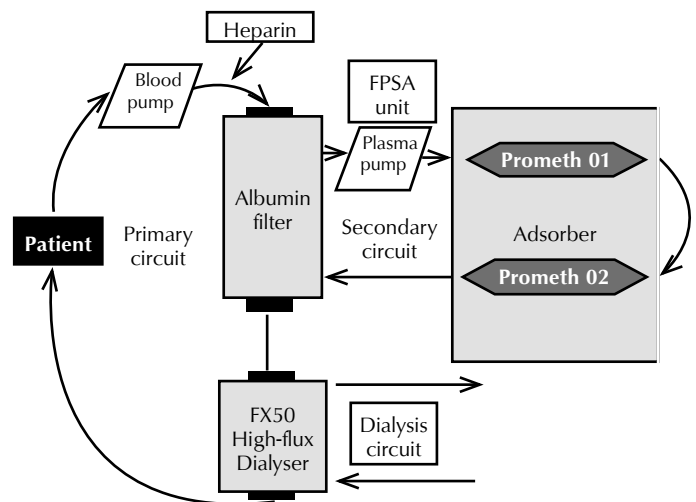
### Literatúra

1. GOLDFARB, D. S., MATALON, D.: Principles and techniques applied to enhance elimination. In: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, New York: McGraw-Hill Co., Inc., 2006, s. 160-172.
2. JAEGER, A.: Changes in the approaches to drug elimination in poisoning over the last 40 years. V: Programme and abstracts, XXIV. International Congress, 1.-4. júna 2004, Štrasburg, Francúzsko, s. 14-16.
3. JAEGER, A.: The efficacy of veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration for toxin removal in the poisoned patient. V: Programme and abstracts, XXVII International Congress, 1. – 4. mája 2007, Atény, Grécko, s. 220-221.
4. TUHÁRSKY, J.: Hemodialýza, hemoperfúzia, plazmaferéza. In: ŠAŠINKA, M., ŠAGÁT, T., KOVÁCS, L. a kol.: *Pediatrics*. Bratislava: Herba, 2007, s. 1260.
5. POISINDEX. *Micromedex Healthcare Series*, vol. 137, Colorado, 2008.

**Obrázok 1. Molekulový absorpčný recirkulačný systém (MARS)**  
Fig.1. MARS



**Obrázok 2. Prometheus** – pacient, primárny okruh, krvná pumpa, albumínový filter, high-flux dialyzátor s dialyzačným okruhom, pumpa na plazmu (sekundárny okruh) s absorbéromi toxínov



**Do redakcie došlo:**

**Adresa autora:**

Doc. MUDr. Jaroslav Kresánek, PhD, mim. profesor  
Subkatedra dorastového lekárstva FZŠŠ SZU  
833 03 Bratislava  
Limbová 12  
tel. 5954-5166  
e-mail: NTIC@healthnet.sk