

MUDr. Josef Gut

Dětské oddělení NsP Česká Lípa

Druhá část série věnované intoxikacím se zaměřuje na jednu z nejpočetnějších skupin léků, které se stávají předmětem náhodného nebo sebevražedného požití. Je to dáno především jejich snadnou dostupností, protože ve většině domácích lékáren jsou tyto léky bohatě zastoupeny. Pozornost je věnována paracetamolu, nesteroidním antirevmatikům, opiátům a kyselině acetylsalicylové.

Paracetamol

Největší hrozbou paracetamolové intoxikace je ireverzibilní jaterní selhání, které bylo poprvé popsáno v roce 1966. Přestože je u nás paracetamol v současnosti pravděpodobně nejrozšířenější antipyretikum/analgetikum, závažné akutní intoxikace z náhodného předávkování u dětí se vyskytují překvapivě poměrně vzácně. Je to pravděpodobně podmíněno i tím, že dětský organismus do 12 let je více odolný k jaternímu poškození než dospělý. Podkladem této skutečnosti je rozdílnost v metabolismu, snazší sklon k zvracení po požití léků a fakt, že děti zpravidla požití tekuté formy preparátu s nižším obsahem účinné látky. Naproti tomu je však podceňována hrozba jaterního poškození z opakovaného podání vyšších dávek paracetamolu jedincům se zvýšeným rizikem (dehydratace, dystrofizace, současné podávání léků indukujících systém cytochromu P 450). Z americké literatury jsou uváděny případy opakovaného podávání vyššího množství paracetamolu malým kojencům a batolatům rodičů imigrantů, kteří pro špatnou jazykovou vybavenost neporozuměli instrukcím lékaře a špatně odměřovali lék svým dětem do intoxikace končící jaterním selháním. V současné době v naší zemi budeme muset i s touto eventualitou u imigrantů počítat.

Úvodem je třeba se zorientovat v požití dávce podle nalezených obalů od léků a potenciálně chybějícího množství tablet. Stanovíme maximálně možné požití množství na základě pečlivého rozboru, třeba i za cenu opakovaného pátrání rodičů po obalech a zbytcích léků v místě požití.

Pro další rozvahu jsou důležitá některá **farmakokinetická data**: vrcholu plazmatické hladiny je dosahováno za 1–2 hodiny od požití, poločas eliminace se pohybuje v rozmezí 1–3,5 hodiny (u hepatopatií je poločas prodloužen), 80–90% je vylučováno ve formě konjugátů močí. Za toxickou je považována u dětí dávka 150 mg/kg (některé prameny uvádějí hodnotu 125 mg/kg), u dospělých více než 7,5 g jednorázově. U dospělých jaterní poškození lze očekávat u dávek vyšších než 15 g.

Klinický obraz závažné intoxikace probíhá ve 4 fázích:

1. 0–24 hodin anorexie, nausea, zvracení
2. 24–48 hodin ústup gastrointestinálních obtíží, bolest v pravém podžebří, oligurie, vzestup jaterních transamináz (JT)
3. 72–96 hodin progresse klinického stavu (ikterus, celková alterace, encefalopatie, krvácivé projevy, rozvinuté jaterní selhání), další progresse JT, koagulopatie, hypoglykémie
4. 7.–8. den regrese u přeživších, úprava JT, regenerace jaterní tkáně.

Léčebná opatření:

A. Jestliže maximální možné požití množství lze s absolutní jistotou určit nižší než 150 mg/kg (u dospělých 7,5 g), není třeba zahajovat aktivní léčbu antidotem. Základem péče je dostatečná hydratace. Pro úvodní antiresorpční preventivní opatření (výplach žaludku a instalace aktivního uhlí) platí obecná pravidla uvedená v 1. části: maximum efektu lze očekávat v průběhu jedné hodiny od požití s vědomím rychlého poklesu účinnosti efektu v čase.

B. V případě požití nejasné dávky nebo celkového množství většího než 150 mg/kg paracetamolu je nutná aktivní léčba. Nejspolehlivějším vodítkem v léčebném postupu je stanovení hladiny paracetamolu, ale nejdříve za 4 hodiny od požití (odebrání dřívějšího vzorku krve je zdrojem nespolehlivých výsledků, protože v časném intervalu od požití ještě probíhá resorpce látky a její distribuce v tělních kompartmentech). Není chybou zahájit aplikaci antidota při důvodném podezření na požití uvedené toxické dávky i bez znalosti hladiny paracetamolu, zvláště v podmínkách horší dostupnosti toxikologické laboratoře. Podobně při intervalu od požití toxické dávky delším více než 8 hodin je třeba zahájit aktivní léčbu bez ohledu na stanovení hladiny. Na druhé straně změřené hladiny paracetamolu po 15 hodinách od požití poskytují nespolehlivé výsledky a nejsou dobrým vodítkem v léčbě.

Vlastní postup léčby: Před zahájením léčby stanovení výchozích biochemických parametrů (urea, kreatinin, bilirubin, natrium,

kalium, glykémie, jaterní transaminázy, koagulační testy aPTT a Quick, močový sediment). Specifickým antidotem paracetamolové intoxikace je intravenózně aplikovaný N-acetylcystein (NAC).

Dávkování NAC: úvodní bolus 140 mg/kg (ve 200 ml 5% glukózy během 15 minut) s následnými opakovanými dávkami 70 mg/kg po 4 hodinách podle dynamiky hodnot transamináz nejméně 24 hodin. Aplikaci NAC je vhodné zahájit co nejdříve v průběhu prvních 16 hodin od požití, kdy je jeho ochranný účinek na vznik ireverzibilních parenchymových změn spolehlivě prokázán.

N-acetylcystein je poměrně bezpečné antidotum, nežádoucí efekty jsou vzácné. Mírné projevy lze upravit snížením infuzní rychlosti a symptomatickou léčbou. Nejvýznamnější komplikací je provokace bronchospazmu, což je třeba mít na paměti u jedinců s alergickou anamnézou. V průběhu léčby antidotem je nutná pravidelná monitorace výše uvedených laboratorních parametrů, nejméně 1× za 24 hodin. Zjistíme-li normální jaterní transaminázy po 48 hodinách od požití, můžeme spolehlivě jaterní poškození vyloučit. Při zjištění zvýšených hodnot transamináz je třeba monitorovat jejich trend častěji. Mírné zvýšení transamináz s postupným poklesem je prognosticky příznivým obrazem mírné jaterní léze. Naopak rychlý a výrazný vzestup ALT a AST zpravidla doprovázený rozvojem koagulopatie (prodloužení INR Quickova testu) v prvních dvou dnech je indikátorem těžkého jaterního parenchymového poškození s nutností konzultace specializovaného hepatologického pracoviště. V zahraničí je akutní jaterní selhání z paracetamolové intoxikace indikací k akutní jaterní transplantaci. Hemoperfúze ani hemodialýza nemají vliv na klinický průběh otravy, kromě náhrady selhané ledvinové funkce. Závěrem je vhodné připomenout, že otravu paracetamolem je vhodné vzít v úvahu při každé diferenciální diagnostické rozvaze nad akutním jaterním selháním.

Nesteroidní antirevmatika (NSA)

Na našem trhu je dostupná široká škála NSA. Více než polovinu intoxikací z této sku-

piny tvoří ibuprofen, sledován deriváty selininy octové (např. diclofenac). Lze obecně říci, že tato skupina, až na několik zástupců je poměrně málo toxická. Těmito výjimkami jsou především phenylbutazon a indometacin a fenamát.

Klinický obraz: Nejčastějšími projevy požití těchto léků jsou gastrointestinální příznaky (bolesti břicha, nevolnost, zvracení), ale i bolesti hlavy, závrať, hučení v uších, poruchy vizu. Při větších dávkách je také možno zaznamenat hypotenzi, bradykardii, hypotermii, případně útlum CNS, hypoventilaci, poruchy acidobazické a elektrolytové rovnováhy, koagulopatii. Jednotlivé léky mají některá svoje toxická specifika: ibuprofen bradykardie a jaterní dysfunkci, phenylbutazon jaterní selhání a arytmie.

Léčebná opatření: Symptomatickým dětem, které požíly více než 100 mg/kg ibuprofenu, by mělo být podáno aktivní uhlí po výplachu a měly by být observovány alespoň 4 hodiny. U dávek vyšších než 200 mg/kg již lze očekávat toxické účinky, podobně jako u množství 10 mg/kg piroxicamu nebo 15 mg/kg indometacinu. Všechny symptomatické děti vyžadují hospitalizaci s monitorací iontogramu, jaterních testů, glykémie, kreatininu, koagulačních testů, s péčí o hydrataci a s případnou symptomatickou léčbou. Projevy iritace gastrointestinálního traktu s krvácením je možno zklidnit aplikací H₂-receptorových antagonistů eventuálně blokátorů H-pumpy. Phenylbutazon při těžké otravě je vhodný kandidát pro eliminační metodu hemoperfuze.

Opioidy

Klinický obraz: Intoxikace opiáty může být dvojího druhu: náhodné nebo sebevražedné požití a intoxikace v rámci drogového abúzu např. heroinu. U náhodného požití malých dětí dominuje v klinickém obraze především celkový útlum CNS se symetrickou miosou reagující na osvit, s rizikem útlumu respiračního centra (bradypnoe s hlubokými vdechy). K této klasické trias se někdy připojují projevy kardiiovaskulární deprese (hypotenze, bradykardie), hypotermie, svalová hypotonie, křeče. U mladistvých narkomanů při předávkování je riziko rychlého rozvoje komatu, zástavy dechu, oběhového kolapsu a rozvoje plicního edému. Tito pacienti jsou navíc ohroženi i dalšími komplikacemi typickými pro chronický abúzus: hepatitidy, endokarditida, AIDS, flebitidy. Pacient s poruchou vědomí a miotickými zornicemi

představuje diferenciálně diagnostický problém: vedle dalších možných intoxikací (phenothiaziny, clonidin, barbituráty, organofosfáty, hypnotika) nutno myslet i na trauma a infekci CNS, cerebrovaskulární příhodu. Rychlou orientaci může poskytnout toxikologický screening vzorku moči.

Léčebná opatření: Úvodní opatření je třeba směřovat na zabezpečení dostatečné oxygenace: ochranou průchodnosti dýchacích cest a podporou dechu. Podle závažnosti stavu je nutná i podpora krevního oběhu. Specifickým antidotem je naloxon v iniciační dávce 5–10 µg/kg u dětí (0,4–2 mg u adolescentů) s možností opakování dávky do množství 0,3 µg/kg (8 mg u adolescentů). Nejrychlejšího účinku je dosaženo po intravenózní aplikaci, alternativně lze využít cestu intratracheální, ale i intramuskulární i subkutánní, u nichž je nástup účinku o něco pozvolnější. Naloxon má krátký poločas (zhruba 30 minut), takže jeho efekt se poměrně rychle snižuje s rizikem možného relapsu intoxikačních projevů, proto je možné ho také aplikovat v kontinuální infuzi. Naloxon je poměrně dobře snášen, opatrnosti je třeba jen u kardiaků pro riziko komorové fibrilace. Forsírovaná diuréza, hemodialýza ani hemoperfuze nemají na průběh otravy žádný vliv. Pacienti po závažné intoxikaci opiáty by měli být následně observováni alespoň 24 hodin.

Kyselina acetylsalicylová

Ještě v roce 1977 bylo v literatuře udáváno, že otravy salicyláty představovaly 1/4 všech otrav u dětí. Od 80. let se zavedením jejich preskripčního omezení v pediatrii pro riziko Reye-ova syndromu současně radikálně poklesl i počet intoxikací. Protože salicyláty zůstávají součástí řady kombinovaných preparátů i dermatologických mastí, je třeba s možností intoxikace stále počítat.

Farmakokinetická data: Požití velkých dávek zpomaluje evakuaci žaludku s pozvolným nástupem vrcholu hladiny (až za 12 hodin), proto hladina salicylátů v těchto případech může stoupat ještě v průběhu prvních 24 hodin. Eliminační poločas se pohybuje v širokém rozpětí 2–20 hodin. Opakovaně byly

popsány těžké otravy způsobené vstřebáním kůží při masivní aplikaci mastí. O závažnosti se můžeme přesvědčit stanovením plazmatických hladin, pomocí nichž lze i sledovat průběh intoxikace dle Doneho nomogramu.

Klinický obraz: Otrava je charakteristická rozvojem metabolické acidózy a alterace vědomí. V klinickém obraze dominuje tachypnoe, febrilie, nevolnost, zvracení, známky dehydratace a poruchy vědomí. Mírná až střední otrava se rozvíjí od dávek 150–300 mg/kg, vyšší dávky vedou k těžké acidóze a encefalopatii, která v dávkách nad 500 mg/kg může končit fatálně. Fatální progresi se může neočekávaně objevit v průběhu několika hodin. Kombinované požití paracetamolu a nesteroidních antirevmatik zhoršuje průběh a prognózu otravy. V diferenciálně diagnostické rozvaze nad pacientem s poruchou CNS a s metabolickou acidózou je třeba vzít v úvahu i další možné intoxikace (např. teofylin, etylenglykol, metanol), ale i diabetickou ketoacidózu nebo meningoencefalitidu.

Léčebná opatření: Při požití dávky menší než 150 mg/kg je dostatečná hydratace a observace v klidu. U dávek do 300 mg/kg je třeba přistoupit k aktivní péči. Imperativem je snaha o eliminaci požitého léku (výplach, instilace aktivního uhlí). V případě velkého množství je možné provedení výplachu i v delším časovém odstupu v důsledku zpomalené evakuace žaludku. Dávky nad 300 mg/kg vyžadují intenzivní postup. Úvodní informace o stavu vnitřního prostředí (urea, kreatinin, ionty, glukóza, acidobazická rovnováha, koagulogram, chemické vyšetření moči a jejího sedimentu) je následována monitorací základních životních funkcí (EKG, TK). Parenterální přísun tekutin, korekce iontové a acidobazické dysbalance a terapie hyperpyrexie jsou základní opatření. Méně obvyklými, ale obávanými komplikacemi jsou: krvácení z gastrointestinálního traktu, renální insuficience, rhabdomyolýza a rozvoj ARDS (adult respiratory distress syndrom).

Je třeba zvážit možnost využití eliminačních metod (hemodialýza, hemoperfuze), případně umělé ventilace. Metodou volby je u těžkých otrav i alkalizace moči.

Literatura

1. Benitez J, Seger D. Acetaminophen. In Reisdorff Pediatric Emergency Medicine, Saunders 1993: pp. 662–667.
2. Curry S. Salicylates. In Reisdorff Pediatric Emergency Medicine, Saunders 1993: pp. 667–673.
3. Ševela K, Ševčík P, Kraus R. Akutní intoxikace v intenzivní medicíně. Grada 2002: pp. 194–199.
4. Riorden M, Ryland G, Berry K. Poisoning in children. Painkillers. Arch D. Child. 2002; 87: 397–398.