

Antidótumok

Zacher Gábor

Történet

- anti=ellen, didonai=adni
- A mérgezéssel párhuzamosan fejlődött az igény a hathatós ellenanyagok kialakítására
- Orfila (1787-1853) és Michel Bertrand (1774-1857) orvosi szén, mint általános antidótum
- 15000 gyógyszervegyület és több mint 2 millió egyéb kémiai vegyülettel szemben az antidótumok száma nem sokkal haladja meg a 200-at, melyből 174 valamilyen méreggel ölő állat marása elleni szérum.

Mit várunk el egy antidótumtól

- Lehető legrövidebb időn belül függessze fel a mérég hatását.
- Ne legyen drága
- Ne legyenek mellékhatásai
- Hosszú szavatossági idővel bírjon

Ilyen antidótum nincs!!

Milyen intézményben, milyen antidótum legyen?

- Cél: az intoxikált betegek mindegyike Sürgősségi Osztályra kerüljön!
- A megfelelő prehospitális ellátás és betegirányítás ma már nem lehetne gond
- Az antidótumok rendelkezésre állását nem áruk, vagy használati intenzitásuk szabja meg, hanem az IDŐFAKTOR!

3 fő csoport

- I, Azonnali (20 percen belül)
- II, 2 órán belüli
- III, 6 órán belüli
- Mindezekből következik:
- I, csoport-minden sürgősségi ellátó helyen álljon rendelkezésre
- II, csoport-regionális toxikológiai központban álljon rendelkezésre
- III, csoport-országos központban legyen elérhető

További következtetések

- I. csoport igényű betegek továbbszállítandók a regionális tox. központba
- II. csoport igényű betegeket reg. tox. központban kell ellátni
- III. csoport igényű betegeket országos központban kell ellátni

I. csoport

- Atropin
- Akineton
- Naloxon
- Diazepam
- Dicobalt edta
- Nátrium thioszulfát
- Nátrium nitrosum
- Glucagon
- Calcium gluconate
- Metilénkék
- Etanol (iv., p.os)
- Esmolol
- Propranolol
- Amyl nitrit
- Isoprenalin
- Fizosztigmin
- Phentolamin
- Dantrolen
- Protamin szulfát
- Na-nitroprusszid
- Hydroxocobolamin
- Pyridoxin
- 4-metylpirazol

II. csoport

- N-acetylcystein
- Flumazenil
- Dimercaptol
- Pralidoxim
- Neostigmin
- Benzylpenicillin
- Folsav
- Digibind
- 4-aminopyridin

III. csoport

- Kelátképzők
- Deferoxamin
- Méreggel ölő állatok marása elleni spec. szérumok
- Silegon (iv.)
- Prothromplex

Atropin

Paraszimpatolitikum, mely kompetitíve gátolja az acetilkolin hatást a muszkarin receptorokon.

Adásának indikációi:

- a bronchorrea és extrém salivatio kezelése organofoszfát és karbamát inszekticid mérgezés esetén
- gyógyszer indukálta atrioventrikuláris átvezetési zavar kezelése (digitális, β -blokkoló, Ca-antagonista, fizosztigmin mérgezés)
- centrális és perifériás muszkarinerg hatások antagonizálása susulyka és tölcsérgomba fajok mérgezése esetén

Adagolás

- organofoszfát és karbamát inszekticid mérgezés: 1-5mg iv. bólusban, mely a tünetektől függően 5-10 percenként ismételhető. Gyermeknél 0,02mg/kg/h. Akkor megfelelő az atropinizáció, ha a tüdő felett nem hallunk nedves szörtyzörejeket. Adását folyamatos infúzióban kell folytatni akár 10mg/h adagban is. Leállítását csak igen óvatosan, fokozatosan végezzük akár 3-4 hét alatt. Napi 4-6mg adag esetén, amennyiben a beteg állapota megengedi adható szájon át is.
- gyógyszer indukálta bradycardia, susulyka és tölcsérgomba fajok mérgezése: 0,5-1mg iv, gyermeknél 0,02mg/kg. Felnőttnél max. 3mg adható gyermeknél 0,5mg.

Opiát antagonisták

- **Narcanti** néven forgalomba lévő μ, κ, σ receptor kompetitív antagonistá szert használjuk. Nincs ópioid agonista hatásuk így bátran alkalmazhatóak. A napi gyakorlatban, amennyiben nem ismert, hogy a beteg mennyi időt töltött hipoxiásan a prehospitális szakban, nem javasolt adni, inkább lélegeztessük a beteget és a kórházi szakban egyéb diagnosztikai eszközök igénybevétele után adjuk. Ekkor is célszerű előbb 0,8-1,2 mg-ot im. beadni, majd csak ez után jöhet a 0,4 mg iv. adag. A túladagolási tünetek gyorsan antagonizálódnak. Jelentkezhet akut ópiát megvonási tünetegyüttes, akut heroin tüdő is.
- **Naltrexon** szintén kompetitív ópioid antagonistá, melyet elsősorban a krónikus függőség kezelésére használják.

Cián mérgezés antidótumai

- A kezelés lényege, kettős:
 - Egyrészt methemoglobinémia előidézésével cián methemoglobin komplex alakuljon ki
 - másrészt hydroxocobolamin megadózisának adásával nem toxikus cianokobalamin keletkezzen. Ez utóbbi esetben legalább 4g adására van szükség

Előfordulás

Ipar: galvanizálás
fémkinyerés
fényképészeti eljárások
szintetikus gumigyártás
műanyagipar
gyom- és patkányirtók

Égés: selyem, műanyag,
gyapjú, cigaretta

Növények: cián glikozidok
(hidrolizissal HCN szabadul fel)
amigdalín: keserűmandula,
sárgabarack, őszibarack,
körte, alma
prunasin: babérmeggy
dhurrin: cirok
linamarin: manióka, limabab

Patofiziológia

cianid+ sejt citokróm oxidáz
(HEM Fe³⁺) → oxidatív
metabolikus folyamatok
blokkolása → szénhidrátok
metabolizmusa anaerob útra
terelődik → laktát képzés
→ acidózis

Tünetek

- rendkívül gyors megjelenés (fél perc - órák)
- általános: fejfájás, hányinger, nehézlégzés, flush,
- cardiovascularis: tachycardia-bradycardia, ritmuszavarok, magas ill. alacsony vérnyomás, keringési elégtelenség
- CNS: zavartság, remegés, görcsök, kóma, légzésstimulálás, -depresszió
- keserűmandula szagú lehelet
- szemfenéki erek azonos színűek

- Sürgősségi ellátás:
 - 1-2 amyl nitrit ampullát feltörni 2x30 másodpercig mélyen belélegeztetni,
 - véna punkciót követően 300mg nátrium nitrosum 3-5 perc alatt
 - ritkán alkalmazott sok mellékhatással bíró methemoglobin képző a 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP), mely adagja 3-4mg/kg 1 perc alatt
 - Nátrium thioszulfát adásával (12,5g) a nem toxikus és vesén át gyorsan távozó thiocianát keletkezik
 - Speciális kelát terápiaként Kelocyanor adható 300mg iv, mely során kobaltcianid keletkezik
 - Hydroxocobalamin, dózis: 50mg/kg

Calcium

- Olyan kation, mely számtalan enzim, szerv és szervrendszer működéséhez elengedhetetlen. Adásának indikációi:
 - Ca antagonistá mérgezéskor kialakuló hypotensio
 - Lokális hidrogénfluorid kontamináció
 - Fekete özvegy (*Latrodectus mactans*) marását követően a fájdalmas izomgörcsök kezelésére
 - Fluorid, oxalát vagy iv. citrát okozta hipocalcemia kezelése
 - Súlyos hiperkalémia
- Adása kontraindikált digitálisz intoxikációban észlelt hiperkalémia esetén, mivel súlyos kamrai tachyarritmiákat okozhat.
- Calcium chlorid sókat subcutan vagy intradermálisan ne adjunk hidrogénfluorid okozta sérülés esetén, mert súlyosbítja a lágyszövetkárosodásokat.

Adagolás

- Ca antagonisták mérgezés: 1 g calcium 10-20 percenként bólusban, de adható 20-50mg/kg/h adagban, folyamatos infúzióban a vérnyomás folyamatos monitorizálása mellett.
- Lokális hidrogénfluorid kontamináció: intraarteriálisan 20ml 10%-os Ca gluconate 250ml-re hígítva. Lokálisan subcutan 10%-os Ca gluconate-ot 0,5ml/cm² adagban 1-2 óránként a fájdalom csökkenéséig. Lokálisan hazai gyakorlatban a gél formátum adása nem terjedt el.
- Fluorid mérgezés esetén, szájon át calcium tartalmú antacidum adása javasolt, mely a fluorid ionokkal komplexet képez, mely így nem tud felszívódni.

Glukóz-inzulin

- Hiperglikémia: pankreasz L típusú csatornáinak blokkja, csökkent inzulin termelést eredményez
- 0,1-1 NE/kg/óra rövid hatású inzulin+glukóz
- Kálium szint folyamatos ellenőrzése

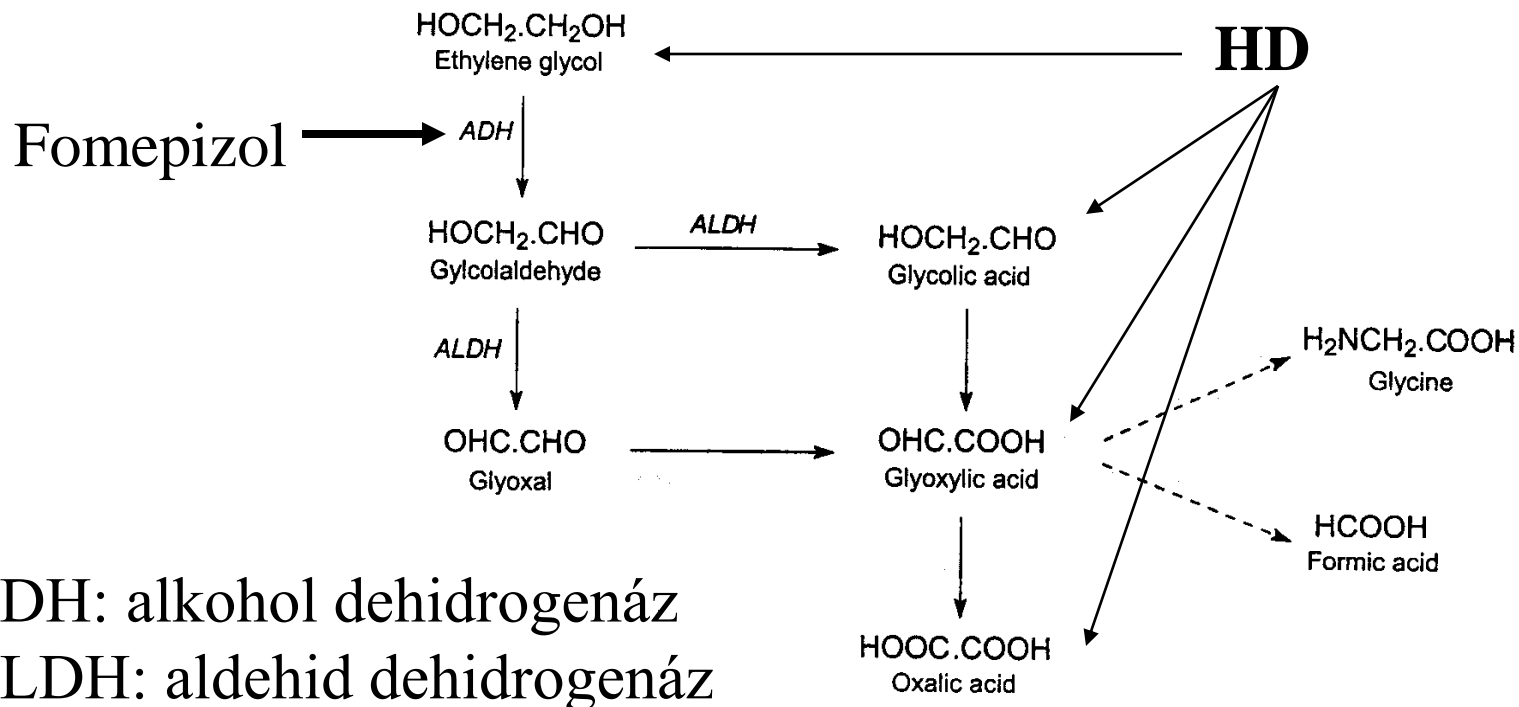
4-aminopyridine

- Pymadin néven Bulgáriában van forgalomban
- Gátolja a calcium beáramlását a sejtfalon keresztül
- Pozitív inotróp hatású
- Mind a hypotenziót, mind az AV blokkot képes antagonizálni

Metilénkék

- Napjainkban elsősorban sipoly járatok festésére használják elsősorban, de redox hatásánál fogva a methemoglobint hemoglobinná képes konvertálni.
- Methemoglobinémia toxikológiai okaiként elsősorban az anilin festékek felelősek, de nitrát származékok, lidocain, phenacetin adását követően is leírták.
- Amennyiben a methemoglobin szint eléri a 20%-ot adása javasolt. 50%-os methemoglobin szint felett kell súlyos tünetekre számítani (tudatzavar, görcsök, kóma, csokoládé színű vér).
- Adagja az 1%-os oldatból 0,1-0,2ml/kg lassan iv. Glukóz-6 foszfát dehidrogenáz enzim hiány esetén adása kontraindikált, mert hemolízist okoz. Ezen esetben lehet próbálkozni megadózisú aszkorbinsav adásával is, de ilyen esetekben a vércsere az egyetlen választható megoldás felnőtt esetén is.

Az etilén-glikol sorsa a szervezetben



ADH: alkohol dehidrogenáz
ALDH: aldehid dehidrogenáz

TÜNETEK

- sav-bázis háztartás zavara
- tudatzavar
- veseelégtelenség

KEZELÉS

- etanol adása
- Fomepizol adása → ADH inhibítor
- hemodialízis

Etanol

- Etanol adásának orvosi indikációja speciális esetben fennáll. Itt nem csak természetesen iv. adott steril oldatról lehet szó, hanem szóba jönnek a lehetőleg jobb minőségű legalább 40%-os alkoholtartalmú italok is.
- Indikációja azon toxikus alkoholok véletlen vagy szuicid ivása,
- 2-3 dl „tömény” itatása, melyet 3-4 óránként kell ismételni. Amennyiben a beteg nem itatható iv. kell adagolni az alkoholt. Ilyen esetekben természetesen csak steril oldatról lehet szó. Célszerű a véralkohol szintet 0,1% körül tartani.

Iv. etanol adagolás

	Telítő adag*	Fenntartó adag**	Dialízis alatt
Nem ivó	2	1	4
Átlagos	2,5	1,25	5
Alkoholista	3	1,5	6

*telítő adag 20 perc alatt, **fenntartó adag 48 óráig
adagok ml/kg 10% oldatra vonatkoznak

Fomepizole

- 4-methylpyrazole, mely kompetitív inhibitora az alkohol dehidrogenáz enzimnek.
- 5 éves kor alatt az etanol adása abszolút kontraindikált, ezen esetekben mindenképpen javasolt lenne, ha hazánkban is elérhető lenne.
- Egy betegre számított ára 1,2 millió Ft.
- Adagolása: 15mg/kg 100 ml izotóniás oldatban hígítva 30 perc alatt beadva, majd 10mg/kg 12 óránként még 4 alkalommal.

Folsav

- etilénlikol lebomlás során keletkező hangyasav lebomlását segíti elő
- Adagja iv. 50mg napi 6x, 3 napig

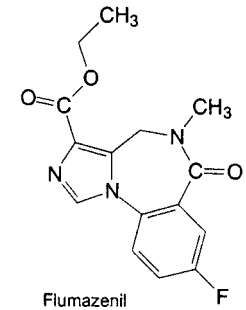
Pyridoxin

- B6 vitamin mely az etilén-glikol metabolizmusa során keletkező glikolsav glicin átalakulást segíti elő
- Adagja 50mg iv. naponta 4x, 3 napig.
- Adása isoniazid túladagolás és monomethylhidrazin tartalmú gombák okozta mérgezések esetén (redős papsapkagomba) javasolt. Gátolja a görcskészséget, mert pótolja a központi idegrendszerben a felhasznált B6 vitamint. INH túladagolás esetében ahány mg INH bevétele történt annyi mg B6 vitamin adása kötelező.

Glucagon

- Polipeptid hormon antidótumként pozitív inotróp, chronotrop, dromotrop hatással bír, mely oka a β -adrenerg stimuláció. Csak parenterálisan adható.
- Indikációk:
 - β -adrenerg blokkoló mérgezés okozta hypotenzió, bradycardia
 - Ca-csatorna blokkoló mérgezés esetén jelentkező kardiális depresszió
- Adagja 5-10mg iv. telítő adagot követően 1-2mg/kg adagban folyamatos infúzióban.

Flumazenil



- Adagja 0,5mg bólus 30 másodperc alatt, mely után a beteg állapota 1-2 percen belül rendeződhet. Benzodiazepin túladagolás esetén elsősorban tudatállapot változással kell számolnunk, a kardiális és gasztrointesztinális hatások ritkák. Adható folyamatos infúzióban is ekkor adagja 0,2-1mg/óra.

Flumazenil használatának kontraindikációja

- Epilepszia
- Ismert benzodiazepin érzékenység
- Tartós BZD kezelés (megvonás)
- Anesztézia esetén, ha a neuromuscularis blokk még fennáll
- Koponyasérülés (emeli az ICP-t)
- Amennyiben más gyógyszer fogyasztása is fennáll

K1 vitamin

- Phytonadione, esszenciális kofaktor a májban termelődő II, VII, IX, X alvadási faktor előállításához. Elsősorban kumarin típusú szerek túladagolása esetén használjuk.
- Egyes „patkánymérgek” tartoznak ebbe a csoportba
- A hiányzó alvadási faktorok pótlására elsősorban a friss fagyasztott plazma alkalmas, mert a K1 vitamin hatása 1-2 nap múlva jelentkezik és hatásának maximumát 5-10 nap alatt éri el.
- P. os adagja 10-25mg felnőttekben 5-10mg gyermekekben, míg iv. 0,6mg/kg.

Digibind

- Adásának indikációja a súlyos digitális mérgezés, mely tünetei súlyos hipokalémia, életet veszélyeztető ritmuszavarok, mely más kezelésre nem reagál.
- Kardiális glikozid (oleander, gyöngyvirág, tiszafa), de a varangyos béka által termelt bufotoxin is
- Dózisának kiszámítására több képlet áll a rendelkezésünkre:
 - Beadandó fiolák száma= $\frac{\text{bevett mennyiség}(\text{mg}) \times 0,8}{0,6}$ kb. a bevett tablettamennyiség 40%-a
 - Beadandó fiolák száma= $\frac{\text{se.digoxin}(\text{mg/ml}) \times \text{testsúly}(\text{kg})}{100}$

Kolineszteráz reaktivátorok

- Pralidoxim (2-PAM)
 - Adagolása 1-2g bólus adása 5-10 perc alatt, majd a kezdő adag többször ismételtető óránként a klinikai tünetek javulásáig.
 - Nálunk inkább a bólus adását követő 200-500mg/h folyamatos infúzióban való adás terjedt el.

Kelátképzők

- Ebbe a nagy csoportba a különböző fémek toxikus hatásának kivédésére szolgáló vegyületeket soroljuk, melyek feladata, hogy a fémmel nem toxikus komplexet képezve ürüljenek ki.
 - Dimercaptol (BAL, British anti-Lewisite)
 - Deferoxamin
 - DMSA (Succimer)
 - EDTA Calcium
 - Penicillamin

Dimercaptol (BAL, British anti-Lewisite)

- Arzén, higany, ólom és arany mérgezés esetén használatos. Jelentősége ott kerülhet előtérbe, hogy a Lewisite hólyaghúzó szerként ismert harci gáz. Hátránya, hogy csak im. adható és igen fontos közben a vizelet alkalinizálása és a folyamatos vesefunkciós vizsgálatok, mert a BAL-fém komplex a vesében disszociálhat is.
- Adagolás: 3-5mg/kg im. 4 óránként 2 napig, majd 7-10 napig napi 2x.
- Az injekció igen fájdalmas, adását lokális szövődmények kísérhetik.

Deferoxamin

- Vas tartalmú készítmények okozta mérgezés esetén adjuk. Fontos, hogy nem a bevett tabletták száma a fontos, hanem az elemi vastartalom kiszámítása. Jelentős diagnosztikai segítség lehet, hogy a vastabletták natív hasi rtg felvételen árnyékokot adnak.

Mérgezés súlyossága

- Bevett mennyiség alapján:
 - 20mg/kg-nál kevesebb elemi vas nem, vagy csak minimálisan toxikus
 - 20-60mg/kg potenciálisan toxikus (korrozív, gasztrointesztinális hatások, acidózis)
 - 60mg/kg-nál nagyobb kifejezetten toxikus (shock, görcsök, parenchimás károsodások)
 - 200mg/kg-nál nagyobb-letális

Mérgezés súlyossága

- 4 órás se vas szint alapján:
 - $63\mu\text{mol/l}$ ($350\mu\text{g/dl}$)-általában nem toxikus
 - $63\text{-}90\mu\text{mol/l}$ ($350\text{-}500\mu\text{g/dl}$)-enyhe-közepes mérgezés
 - $90\mu\text{mol/l}$ -nél nagyobb ($500\mu\text{g/dl}$) súlyos mérgezés

Adagolás

- 100mg Deferoxamin 8.5mg elemi vasat köt meg.
- 15-30mg/kg/h, maximális napi bevétel 6g.
- A terápiát addig kell folytatni, míg a vizelet rozé színe kivilágosodik, a klinikai tünetek rendeződnek, és a szérum vas szint 350µg/dl alá kerül.

DMSA (Succimer)

- A dimercaptol vízoldékony megfelelője. Szájon át adható.
- Adagja: 10mg/kg 8 óránként 5 napig, majd napi 2 x 2 hétig.
- Egyes nem európai országokban iv. adható formában is létezik.

EDTA Calcium

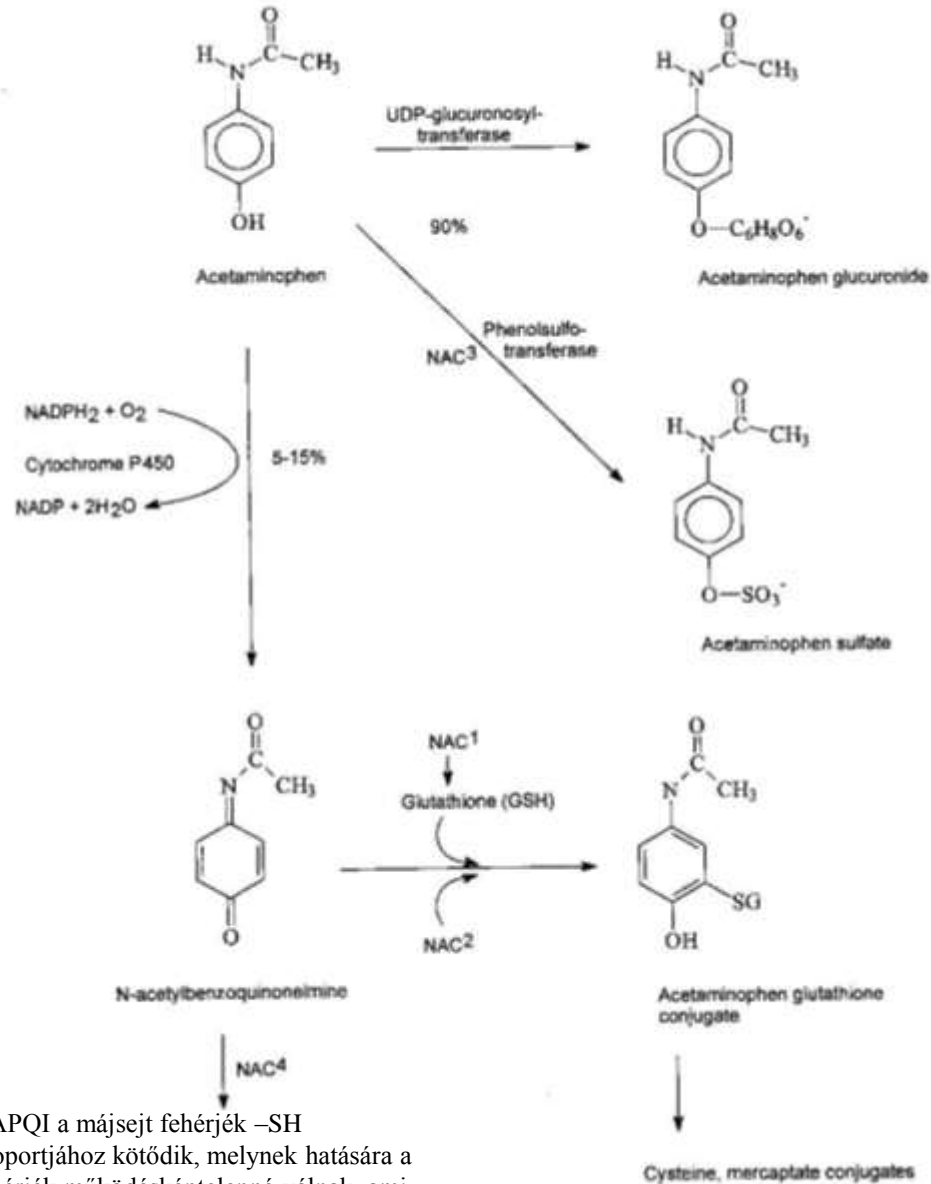
- Ólom, cink, mangán és rézmérgezés antidótuma.
- Adagja ólommérgezés esetén függ a szérum ólom szintjétől.

ólom szérum szint	dózis
több mint 100mg/dl	30mg/kg/nap 2-3 adagban 5 napig
50-100mg/dl	20-25mg/kg/nap 2-3 adagban 3-5 napig

Penicillamin

- Mivel csak szájon át adható, csak tartós kezelésre javasolt.
- Bevétele esetén a gyomor lehetőleg legyen üres. Ajánlott étkezés után 3 órával, vagy előtte 1 órával bevenni.
- Adagja 250mg naponta 4x, a terápia szükség esetén 3 hónapig is fenntartható.

Paracetamol metabolizmusa



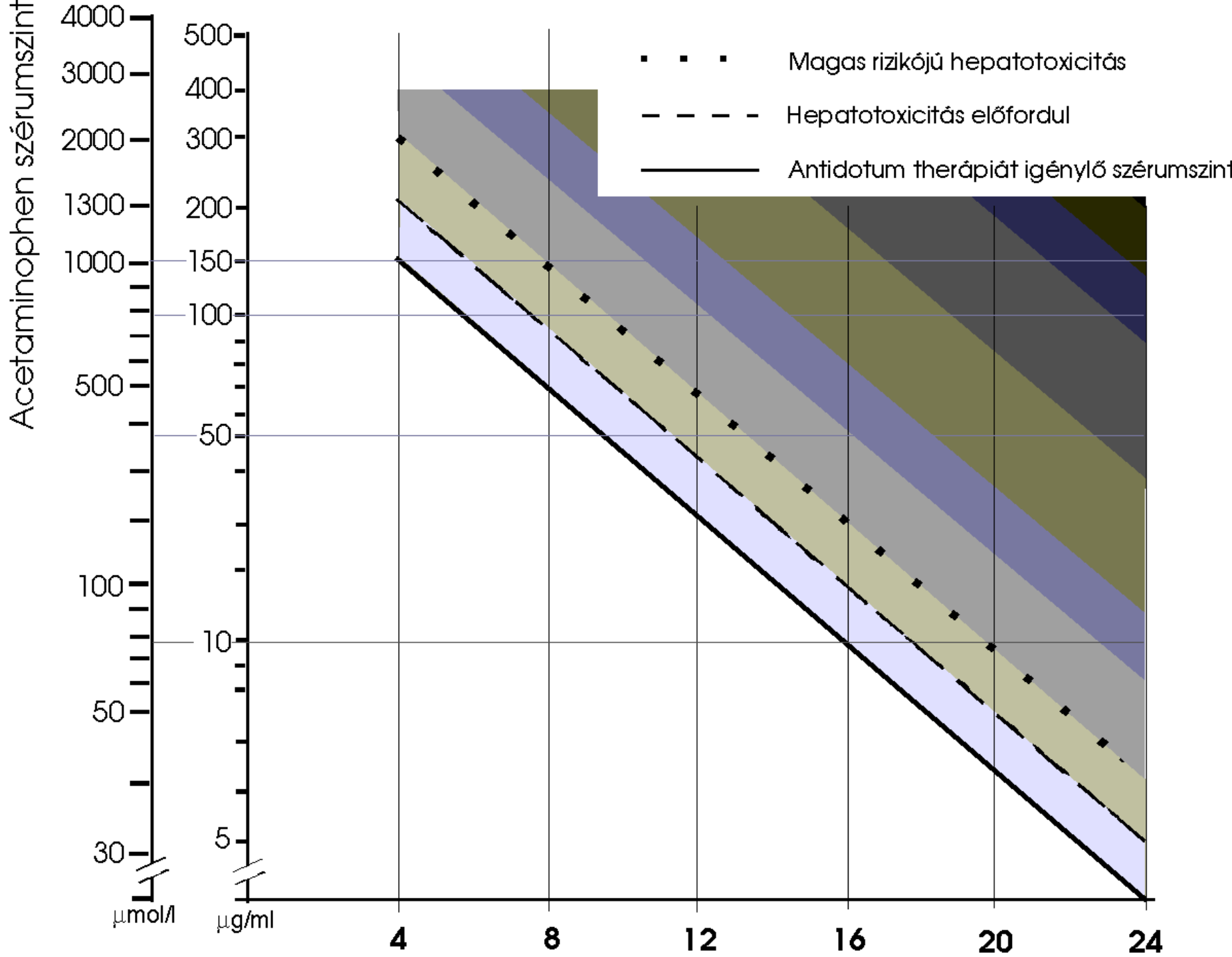
NAPQI a májsejt fehérjék -SH csoportjához kötődik, melynek hatására a fehérjék működésképtelenné válnak, ami májsejt nekrozishoz vezet

A mérgezés tünetei

- **I. stádium (0,5-24 óra):** rossz közérzet, gyengeség, étvágytalanság, hányinger, hányás, verejtékezés - aspecifikus tünetek, de lehet tünetmentes is!
- **II. stádium (24-72 óra):** fenti tünetek fokozódnak, jobb bordaív alatti fájdalom jelentkezhethet - hepatorenalis érintettség laboratóriumi jelei észlelhetők (AST!!)
- **III. stádium (72-96 óra):** a maximalis hepato- ill. renotoxicitás szaka (tünetmentes → fulminans májelégtelenség)
- **IV. stádium (4 nap- 2 hét):** gyógyulás

Terápiás és toxikus dózisok

- terápiás egyszeri adag: 10-15 mg/kg
- biztosan toxikus dózis gyermekekben: > 150 mg/kg
- biztosan toxikus dózis felnőttekben: > 250mg/kg



N-acetylcystein (Fluimucil antidotum)

	Kezelési séma	Összdózis	Kezelési idő
iv. NAC 20h protokoll	-150mg/kg 200ml 5%-os dextrózban 15 percen át -50mg/kg 500ml 5%-os dextrózban 4 órán át -100mg/kg 1L 5%-os dextrózban 16 órán át	300mg/kg	20 óra 15 perc
iv. NAC 48h protokoll	140mg/kg 5%-os dextrózban 1 órán át, majd folytatva 4 órával a kezelés kezdetét követően 12 fenntartó dózisban (70mg/kg) 1 órán át 5 %-os dextrózban adva minden előző dózis kezdetét követő 4 órával	980mg/kg	48 óra

Fizosztigmin

- Reverzibilis acetilkolineszteráz inhibitor.
- A megemelkedett acetilkolin szint stimulálja a nikotinergerg és muszkarinergerg receptorokat. Áthatol a vér-agy gáton, ezért centrális cholinerg hatása is van. Hatása adását követően 3-5 perc alatt beáll, 15-40 percig tart.
- Elsősorban a súlyos anticholinerg szindróma kezelésére használjuk.
- Klinikai gyakorlatban elsősorban anticholinerg alkaloidok mérgezését követően adjuk (csattanó maszlag, bolondító beléndek, trombitavirág, légyölő galóca (magic mushroom)).
- Adagja 0.5-2mg igen lassan iv, mely alatt a beteget monitorizálni kell a kialakuló ritmuszavarok miatt.

Összefoglalás

- Kevés antidótum, sok mérég
- Legyen az osztályon, mert ha kell akkor használata kötelező