

7.Valčianske nástrahy a Internal meeting SPAIM SSAIM

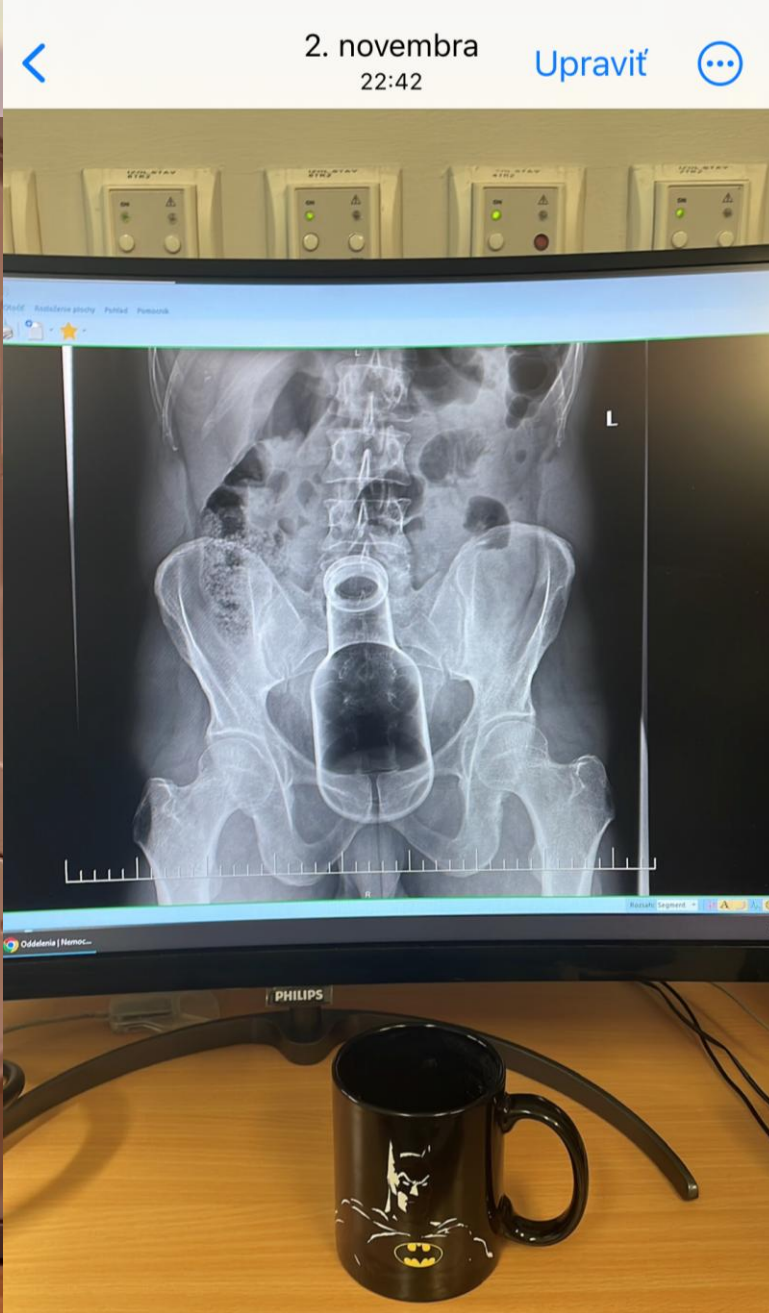


**FAKULTNÁ
NEMOCNICA**
S POLIKLINIKOU
NOVÉ ZÁMKY



**Nešťastné deti v rukách nešťastného dospeláckeho
anestéziológa alebo intoxikácia antidepresívami a jej
manažment.**

Hajnovič Karol, Beník Štefan, Krbila Štefan



Štatistika

 An official website of the United States government [Here's how you know](#) ✓



Bookshelf [Browse Titles](#) [Advanced](#)



StatPearls [Internet].

[Show details](#)

Tricyclic Antidepressant Toxic

Muhammad M. Khalid; Muhammad Waseem.

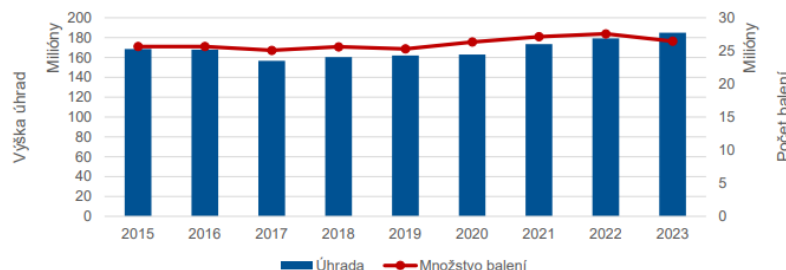
[Author Information and Affiliations](#)

Last Update: July 17, 2023.

Uvedené skupiny liekov sa nachádzajú aj na prvých priečkach pri porovnaní spotreby medzi rokmi 2023 a 2015, kde evidujeme najmä:

- **Liečivá proti demencii, nárast až o 105,4 % v počte balení**
- **Antimigreniká, nárast o 40,71 %**
- **Antidepresíva, nárast o 24,63%**
- **Antipsychotiká, nárast o 12,42 %**

N Nervový systém (zdroj L01L02)



V rokoch 2015 až 2023 **systematicky rastie celková spotreba vybraných ATC skupín liekov na nervový systém (najmä vo výške úhrad), ktoré si zachovali rastúci trend spotreby aj v prvom roku pandémie 2020 a tento naďalej pokračuje.**

Najpočetnejšie sú zastúpené lieky zo skupín:

- **Iné analgetiká a antipyretiká, 9,272 mil. balení, 35,05 % podiel**
- **Anxiolytiká, 3,737 mil. balení, 14,13 % podiel**
- **Antidepresíva, 2,992 mil. balení, 11,31 % podiel**
- **Hypnotiká a sedatíva, 2,201 mil. balení, 8,32 % podiel**
- **Antipsychotiká, 1,970 mil. balení, 7,45 % podiel**

Medziročne v roku 2023 k najvyššiemu nárastu došlo v rámci spotreby liekov zo skupín:

- **Liečivá proti demencii, nárast o 10,54%**
- **Antimigreniká, nárast o 4,77%**
- **Antipsychotiká, nárast o 3,59%**

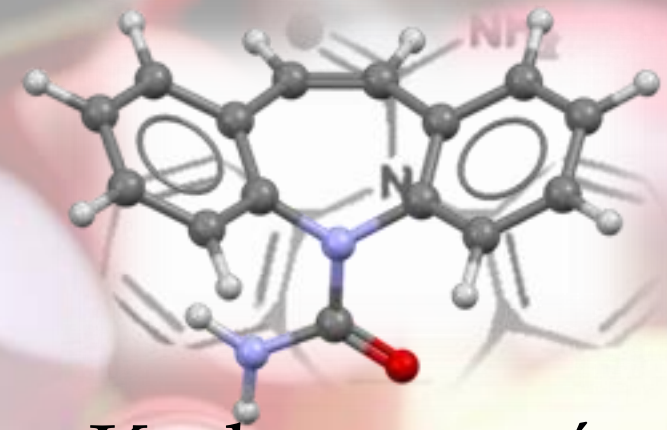
Uvedené skupiny liekov sa nachádzajú aj na prvých priečkach pri porovnaní spotreby medzi rokmi 2023 a 2015, kde evidujeme najmä:

- **Liečivá proti demencii, nárast až o 105,4 % v počte balení**
- **Antimigreniká, nárast o 40,71 %**
- **Antidepresíva, nárast o 24,63%**
- **Antipsychotiká, nárast o 12,42 %**

Podiel spotreby liekov jednotlivých skupín z celkovej spotreby liekov ATC skupiny N sa v priebehu rokov 2015 až 2023 významne nezmenil.

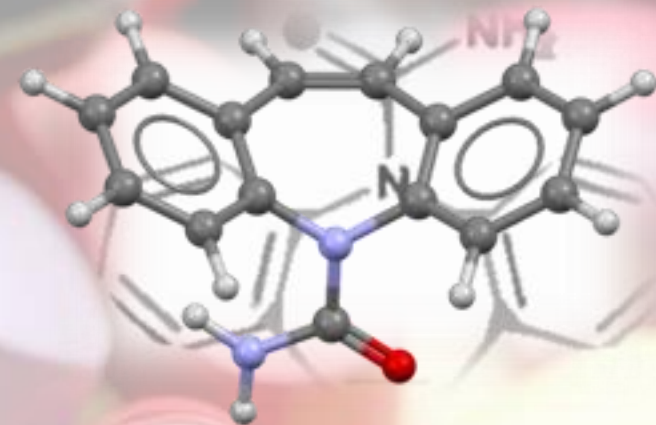
- objavený v roku 1953 - Walter Schindler
- štruktúrou podobný tricyklickým antidepresívam
- inhibuje uvoľnenie glutamátu a „jemu“ podobných neurotransmiterov prostredníctvom inhibície presynaptických Na^+ kanálov CNS
- blokuje tiež N-methyl D-aspartátové receptory a adenosínové receptory

- 236 Da
- mimoriadne vysoká väzba na plazmazické bielkoviny (albumín aj alfa-1-glykoproteín) 70-80%
- Mimoriadne lipofilný – distribuuje sa rýchlo a vo veľkom rozsahu – distribučný objem 0.8-1,4 l/kg
- toxicita prvýkrát popísaná 1967
- 2020 – 2 000 000 preskripcií v USA



Karbamazepín

- akútna mánia a udržiavacia liečba na prevenciu alebo zmiernenie recidívy pri bipolárnych afektívnych p.
- alkoholický abstinenčný syndróm
- idiopatická neuralgia trojkľaného nervu a neuralgia trojkľaného nervu pri sclerosis multiplex (typická alebo atypická)
- idiopatická glosofaryngeálna neuralgia
- bolestivá diabetická neuropatia
- diabetes insipidus centralis, polyúria a polydipsia neurohormonálneho pôvodu

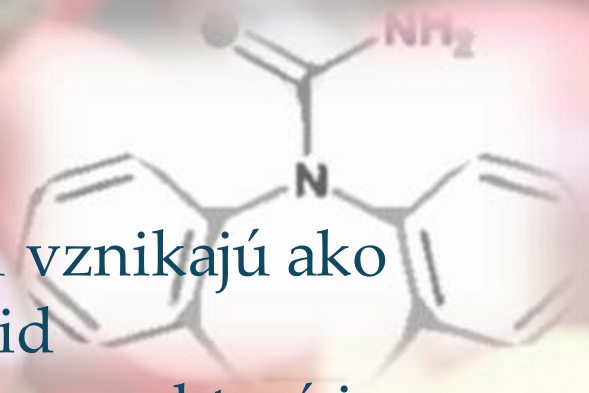


Biotransformácia

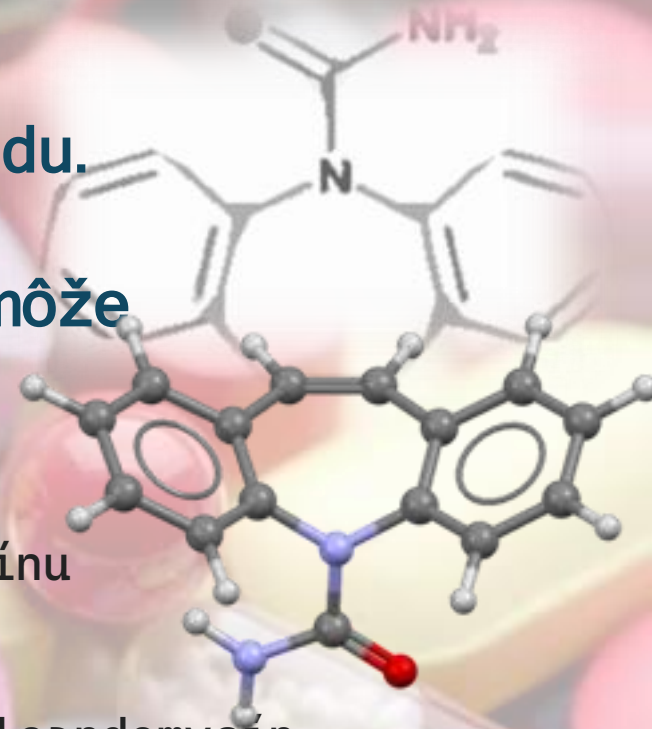
- karbamazepín sa metabolizuje v pečeni
- najvýznamnejšia je epoxidová dráha biotransformácie, ktorou vznikajú ako hlavné metabolity 10,11-transdiolový derivát a jeho glukuronid
- cytochróm P- 450 3A4 sa identifikoval ako najdôležitejšia izoforma, ktorá je zodpovedná za vznik farmakologicky aktívneho karbamazepín-10,11-epoxidu z karbamazepínu

Eliminácia

- polčas eliminácie nezmeneného karbamazepínu po jednorazovej perorálnej dávke je priemerne asi 36 hodín, zatiaľ čo po opakovanom podávaní je to v závislosti od trvania liečby priemerne len 16 až 24 hodín (autoindukcia monooxygenázového enzýmového systému v pečeni)
- po podaní jednorazovej perorálnej dávky 400 mg karbamazepínu sa 72 % vylúči močom a 28 % stolicou.
- V moči sa asi 2 % dávky nachádzajú ako nezmenená látka a asi 1 % ako farmakologicky aktívny 10,11-epoxidový metabolit.



Cytochróm P-450 3A4 (CYP3A4) je najdôležitejší enzým, ktorý katalyzuje tvorbu aktívneho metabolitu karbamazepín-10,11-epoxidu. Súbežné podávanie s inhibítormi CYP3A4 môže mať za následok zvýšenie koncentrácie karbamazepínu v plazme, čo môže vyvolať nežiaduce reakcie.



Lieky, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie karbamazepínu

Analgetiká, antiflogistiká: dextropropoxyfén, ibuprofén.

Androgény: danazol.

Antibiotiká: makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín, troleandomycín, josamycín, klaritromycín, ciprofloxacín).

Antidepresíva: možno desipramín, fluoxetín, fluvoxamín, nefazodón, paroxetín, trazodón, viloxazín. Antiepileptiká: stiripentol, vigabatrín.

Antimykotiká: azoly (napr. itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). U pacientov liečených vorikonazolom alebo itrakonazolom sa odporúča použitie iného antiepileptika.

Antihistaminiká: loratadín, terfenadín. Antipsychotiká: loxapín, olanzapín, kvetiapín. Antituberkulotiká: izoniazid.

Antivirotiká: inhibítory proteázy na liečbu HIV (napr. ritonavir). Inhibítory karboanhydrázy: acetazolamid.

Liečivá kardiovaskulárneho systému: diltiazem, verapamil.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté:	Leukopénia.
Časté:	Trombocytopénia, eozinofília.
Zriedkavé:	Leukocytóza, lymfadenopatia.
Veľmi zriedkavé:	Agranulocytóza, aplastická anémia, pancytopénia, čistá aplázia erytrocytov, anémia, megaloblastická anémia, retikulocytóza, hemolytická anémia.

Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé:	Oneskorené multiorgánové reakcie z precitlivenosti s horúčkou, exantémom, vaskulitídou, lymfadenopatiou, poruchami pripomínajúcimi lymfóm, artralgiou, leukopéniou, eozinofiliou, hepatosplenomegáliou, abnormálnymi testami funkcie pečene a syndrómom miznúcich žľazovodov (deštrukcia a vymiznutie intrahepatálnych žľazovodov), vyskytujúce sa v rôznych kombináciách. Môžu byť postihnuté aj iné orgány (napr. pľúca, obličky, pankreas, myokard, hrubé črevo).
Veľmi zriedkavé:	Anafylaktické reakcie, angioedém, hypogamaglobulinémia.

Poruchy endokrinného systému	
Časté:	Edém, retencia tekutiny, zvýšenie hmotnosti, hyponatriémia a zníženie osmolality plazmy ná účinku podobnému ako pri ADH, ktorý v zriedkavých prípadoch má za následok intoxikáciu v sprevádzanú letargiou, vracaním, bolesťou hlavy, stavom zmätenosti a neurologickými poru

Veľm zried	Poruchy nervového systému	
Poru	Veľmi časté:	Ataxia, závraty, ospalosť.
Zried	Časté:	Diplopia, bolesť hlavy.
Veľm cuta	Menej časté:	Abnormálne mimovoľné pohyby (napr. tremor, asterixis, dystónia, tiky), nystagmus.
Nezr	Zriedkavé:	Dyskinéza, okohybné poruchy, poruchy reči (napr. dyzartria, splývanie slov), choreoatetotické poruchy, periférna neuropatia, parestézie, paréza.
Psyc poru	Veľmi zriedkavé:	Neuroleptický malígny syndróm, aseptická meningitída s myoklonom a periférnou parestézi

Zriedkavé:	Halucinácie (zrakove alebo sluchove), depresia, agresivita, agitovanosť, nepokoj, stavy zmätenosti.
Veľmi zriedkavé:	Aktivácia psychóz.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé:	Poruchy srdcového vedenia.
Veľmi zriedkavé:	Arytmia, átrioventrikulárna blokáda so synkopou, bradykardia, kongestívne zlyhanie srdca, zhoršenie ochorenia koronárnych tepien.
Poruchy ciev	
Zriedkavé: Hypertenzia alebo hypotenzia.	
Veľmi zriedkavé: Obehový kolaps, embólia (napr. pľúcna embólia), tromboflebitída.	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi zriedkavé:	Pľúcne reakcie z precitlivenosti prejavujúce sa napr. horúčkou, dyspnoe, pneumonitídou alebo pneumóniou.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Vracanie, nauzea.
Časté:	Suchosť v ústach.
Menej časté:	Hnačka, zánocha

Zriedk	Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi zriedk	Veľmi časté:	Urtikária, ktorá môže byť závažná, alergická dermatitída.
	Menej časté:	Exfoliatívna dermatitída.
	Zriedkavé:	Systémový lupus erythematosus, pruritus.
	Veľmi zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm*, toxická epidermálna nekrolýza, reakcie z fotosenzitivity, multiformný erytém, nodózný erytém, poruchy pigmentácie, purpura, akné, zvýšené potenie, alopecia, hirsutizmus.
	Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
	Zriedkavé	Svalová slabosť.
	Veľmi zriedkavé:	Poruchy kostného metabolizmu (zníženie vápnika a 25- hydroxykalciferolu v plazme) vedúce k osteomalácii/osteoporóze, artralgia, myalgia, svalové kŕče.
	Poruchy obličiek a močových ciest	
	Veľmi zriedkavé:	Tubulointersticiálna nefritída, zlyhanie obličiek, poruchy funkcie obličiek (napr. albuminúria, hematúria, oligúria a zvýšenie hladín dusíka močoviny v krvi/azotémia), retencia moču, časté močenie.

Predávkovanie

Centrálny nervový systém

Útlm CNS: dezorientácia, poruchy vedomia, somnolencia, agitovanosť, halucinácie, kóma, neostre videnie, splývanie slov, dyzartria, nystagmus, ataxia, dyskinéza, spočiatku hyperreflexia, neskôr hyporeflexia, kŕče, psychomotorické poruchy, myoklónia, hypotermia, mydriáza.

Respiračný systém

Útlm dýchania, edém pľúc.

Kardiovaskulárny systém

Tachykardia, hypotenzia, niekedy hypertenzia, poruchy srdcového vedenia s rozšírením komplexu QRS, synkopa spojená so zastavením srdca.

Gastrointestinálny systém

Vracanie, spomalené vyprázdňovanie žalúdka, znížená motilita čriev.

Kostrovosvalový systém

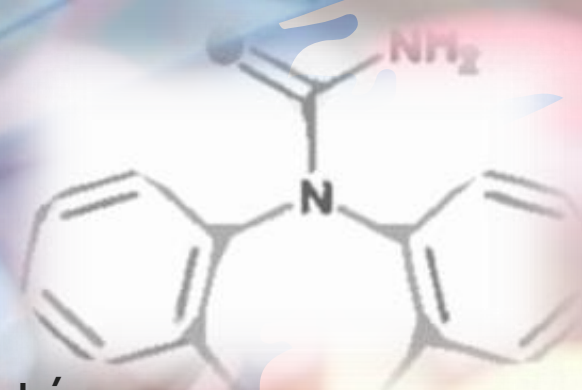
Zaznamenali sa prípady rabdomyolýzy spojenej s karbamazepínovou toxicitou.

Funkcia obličiek

Retencia moču, oligúria alebo anúria, retencia tekutiny, intoxikácia vodou následkom účinku karbamazepínu podobnému ako pri ADH.

Laboratórne nálezy

Hyponatriémia, možná je metabolická acidóza a hyperglykémia, zvýšenie svalovej kreatínfosfokinázy.

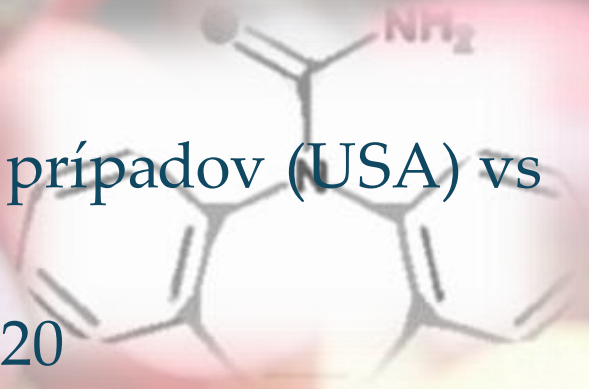


Epidemiológia

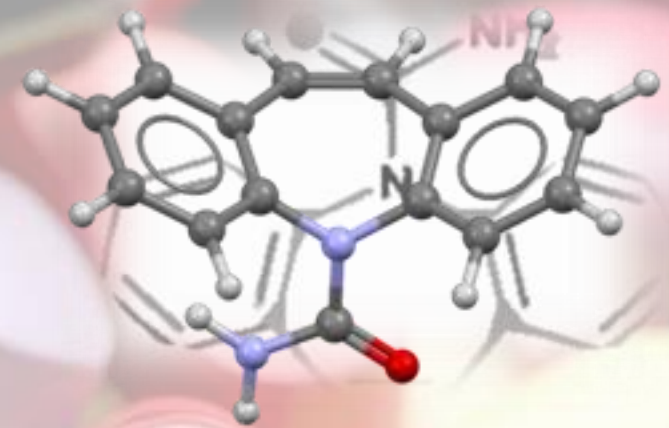
- Predávkovanie je časté, v roku 2014 – 1880 dokumentovaných prípadov (USA) vs 1700 dokumentovaných prípadov EÚ
- V roku 2022 už 2630 dokumentovaných prípadov v USA vs 2420 dokumentovaných prípadov v EÚ
- (37% - 45 % suicidálnych, zvyšok neúmyselné užitie)

Toxokinetika

- Signifikantná väzba na plazmatické proteíny a značný distribučný objem
- Oxidácia cez CYP 3A4 a CYP 2C8 na karbamazepín-epoxid, ktorý predstavuje vlastnú účinnú formu (mimo iné zodpovedný aj za toxické účinky)
- 1.st. dezorientácia 11-15 mg/l
- 2st. agresia a halucinácie 15-25mg/l
- 3st. krče a kóma 25mg/l a viac



Liečba/Manažment



Fyziologické odbúravanie

Aktívne uhlie – viaže karbamazepín a predchádza jeho ďalšej absorpcii z GIT

- uľahčuje tiež elimináciu karbamazepínu, pretože prerušuje enterohepatálny obeh

- ASPIRÁCIA

Extrakorporálne metodiky

- Hemoperfúzia cez aktívne uhlie, ktoré aktívne kompetuje s plazmatickými bielkovinami vo väzbe na karbamazepín

- HYPOGLYKÉMIA, TROMBOCYTOPÉNIA, HYPOKALCÉMIA

- ILE (Intravenous lipid emulsion)



Journal of Medicine, Surgery, and Public Health

Volume 4, December 2024, 100147



A case report of combined hemoperfusion and hemodiafiltration utilization in pediatric severe Quetiapine poisoning

Ufuk Yükselmiş ^a, Merve Akçay ^a, Omar Alomari ^{b 1}  ,
Müge Kömürcüoğlu Yılmaz ^c

► Clin Toxicol (Phila). 2014 Oct 30;52(10)

Extracorporeal treatment for
review and recommendation

Marc Ghannoum ^{a,*}, Christopher Yates ^{b,†},
Sophie Gosselin ^f, Valery Lavergne ^g, Tho

severe cases, the group supported the use of ECR on the basis that advantages superseded costs and risks associated with the procedures, despite an absence of robust clinical studies.

aducich
pínu
VHDF

ením

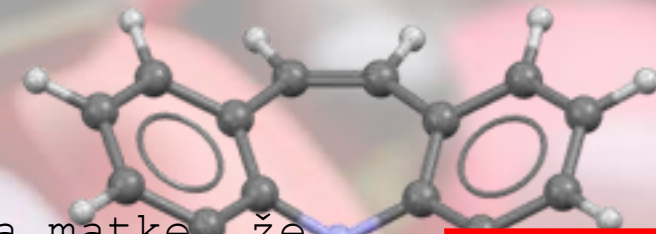
enčnými
ly

epine

ts with
er, in

Terajšie ochorenia:

17-ročná pacientka dnes okolo 13:00 telefonicky vyhrážala matke, že

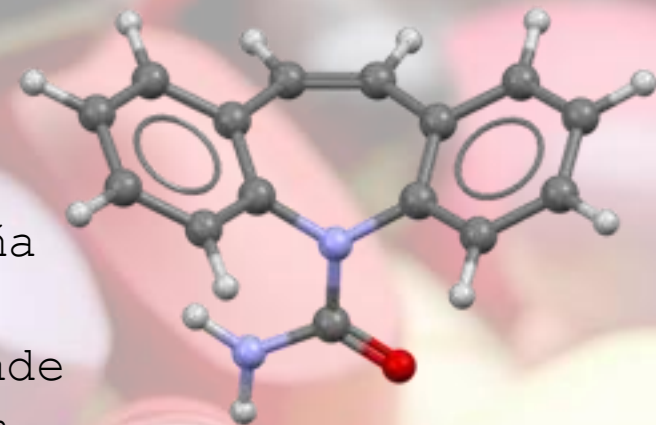


Jedn.	Medze	Třidy a metody	06/03/24 05:02	05/03/24 21:11	05/03/24 21:04	05/03/24 17:16	05/03/24 17:06	05/03/24 15:12	05/03/24 15:04	05/03/24 13:43	05/03/24 13:24	05/03/24 11:18	05/03/24 09:12	05/03/24 08:56	05/03/24 07:06	05/03/24 06:52	05/03/24 05:08	05/03/24 04:54	05/03/24 03:11	05/03/24 03:07	05/03/24 01:05	05/03/24 00:45	05/03/24 07:03	04/03/24 16:44
			ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO	ARO
mmol/l	0,50..2,20	P-Laktát	1,00																					
		Základná biochémia																						
g/l	35,00..50,00	S-Albumín	32,92																					
μmol/l	0,00..5,00	S-Bilirubín konjugovaný	2,00																					
mmol/l	3,30..5,59	S-Glukóza																						
μmol/l	135,0..370,0	S-Kyselina močová																						
μmol/l	42,00..74,00	S-Kreatínin	52,10																					
μmol/l	4,00..22,00	S-Bilirubín celkový	4,78																					
g/l	57,00..83,00	S-Celkové bielkoviny	48,64																					
mmol/l	2,00..6,90	S-Močovina	6,17																					
		Odhad GF zo séra																						
ml/s/1.73m2		GF podľa Schwartz																						
		Enzýmy																						
μkat/l	0,20..0,55	S-AST	0,34																					
μkat/l	0,13..0,58	S-ALT	0,26																					
μkat/l	0,00..0,66	S-GGT	0,17																					
μkat/l	0,58..1,74	S-ALP	0,89																					
μkat/l	0,33..0,88	S-Pankreatická amyláza																						
μkat/l	82,00..198,00	S-Cholinesteráza	104,00																					
		Minerály a stopové prvky																						
mmol/l	135,0..145,0	S-Sodík	140,9																					
mmol/l	3,60..5,30	S-Draslík	3,65																					
mmol/l	97,0..111,0	S-Chloridy	107,7																					
mmol/l	2,18..2,60	S-Vápnik																						
mmol/l	0,65..1,61	S-Fosfor	0,50																					
mmol/l	0,65..1,00	S-Horčík	0,67																					
mmol/kgH2O	275,0..300,0	Osmolalita séra výpočtom																						
		Metabolizmus železa a hemoglobínu																						
g/l	0,00..0,03	S-Alkohol																						
		Špecifické proteíny a markery zápalu																						
mg/l	0,00..5,00	S-CRP	48,21																					
ug/l	0,00..0,10	S-Prokalcitonín	0,10																					
pg/ml	0,00..4,40	S-Interleukín 6	42,																					

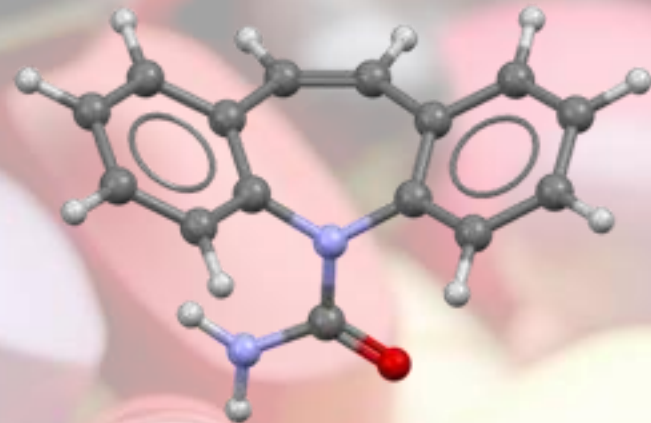
17-ročná pacientka bola prijatá na našu kliniku dňa 04.03.2024 v obraze progredujúcej poruchy vedomia, GCS3, a incip. respiračnej insuficiencie na podklade úmyselnej intoxikácie karbamazepínom v suicidálnom úmysle (požila cca 200 tbl. Bistonu).

Jedná sa o pacientku, ktorá bola nájdená v domácom prostredí matkou o cca 13:00 s prítomnou poruchou vedomia (GCS3), pozvracaná, ležiaca na posteli.

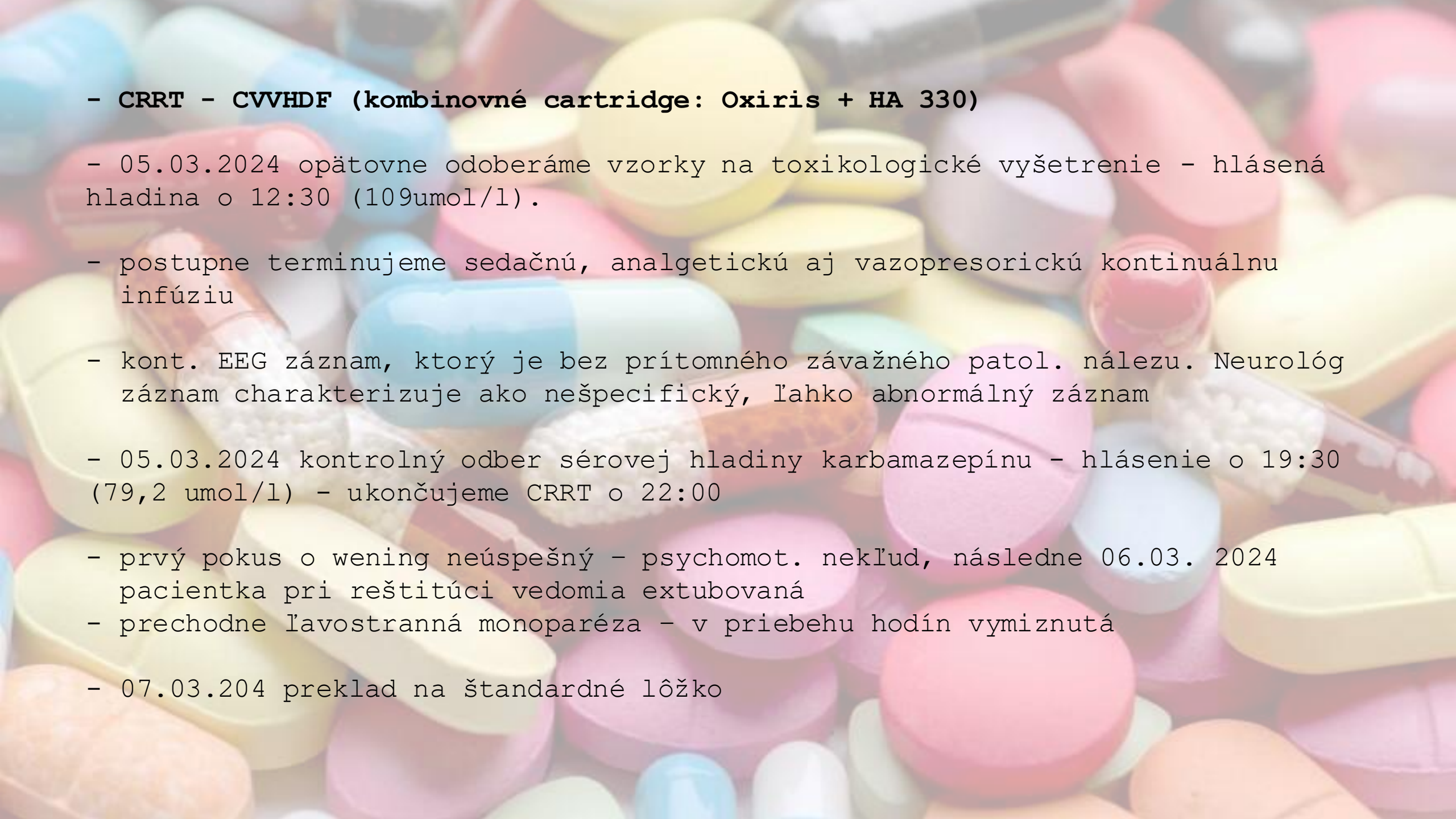
operačné stredisko - príchod RLP o 15:48. Pos. RLP konštatovaná intoxikácia, porucha vedomia na úrovni GCS7. Pacientku následne pos. RLP transportuje na našu kliniku bez terapeutickkej intervencie, bez zabezpečenia dýchacích ciest a bez podania carbosorbu.



Pacientku okamžite pri príjme orotracheálne intubujeme a zahajujeme protektívnu UPV, pri hemodynamickú instabilitu pri kont. sedácii podávame kont. vazopresory v nízkom dávkovaní. Zavádzame NGS a realizujeme laváž žalúdka - v danom čase už bez prítomnosti užitého liečiva následne aplikovaný Carbosorb.



- toxikologické centrum
- vzorky na akútne vyšetrenie hladiny karbamazepínu v sére
- 22:30 hlásený výsledok lab. vyšetrenia, pričom sérová hladina (515 umol/l) vysoko presahuje známu letálnu dávku (200umol/l).

- 
- **CRRT - CVVHDF (kombinované cartridge: Oxiris + HA 330)**
 - 05.03.2024 opätovne odoberáme vzorky na toxikologické vyšetrenie - hlásená hladina o 12:30 (109umol/l).
 - postupne terminujeme sedačnú, analgetickú aj vazopresorickú kontinuálnu infúziu
 - kont. EEG záznam, ktorý je bez prítomného závažného patol. nálezu. Neurológ záznam charakterizuje ako nešpecifický, ľahko abnormálny záznam
 - 05.03.2024 kontrolný odber sérovej hladiny karbamazepínu - hlásenie o 19:30 (79,2 umol/l) - ukončujeme CRRT o 22:00
 - prvý pokus o wening neúspešný - psychomot. neklud, následne 06.03. 2024 pacientka pri reštitúcii vedomia extubovaná
 - prechodne ľavostranná monoparéza - v priebehu hodín vymiznutá
 - 07.03.204 preklad na štandardné lôžko

EEG Appearances in Acute Carbamazepine Toxicity

R. S. Howard, P. StJ. Trend & H. R. A. Townsend

The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Maida Vale, London W9 1TL, UK

The EEG (Figure 1) was dominated by moderate amplitude bilateral occipital delta activity. Rather irregular components in the alpha range were superimposed on this activity and there was a background of mixed alpha and theta components with underlying slower waves. In addition to the occipital delta, intermittent generalized delta episodes occurred fairly frequently. As the patient rested quietly the record became of relatively low amplitude and alerting stimuli produced transient episodes of generalized irregular larger amplitude delta activity which could be abrupt in onset. There was no marked or sustained asymmetry, although sporadic left-sided sharp waves were seen and sometimes the occipital delta was more pronounced on the right.

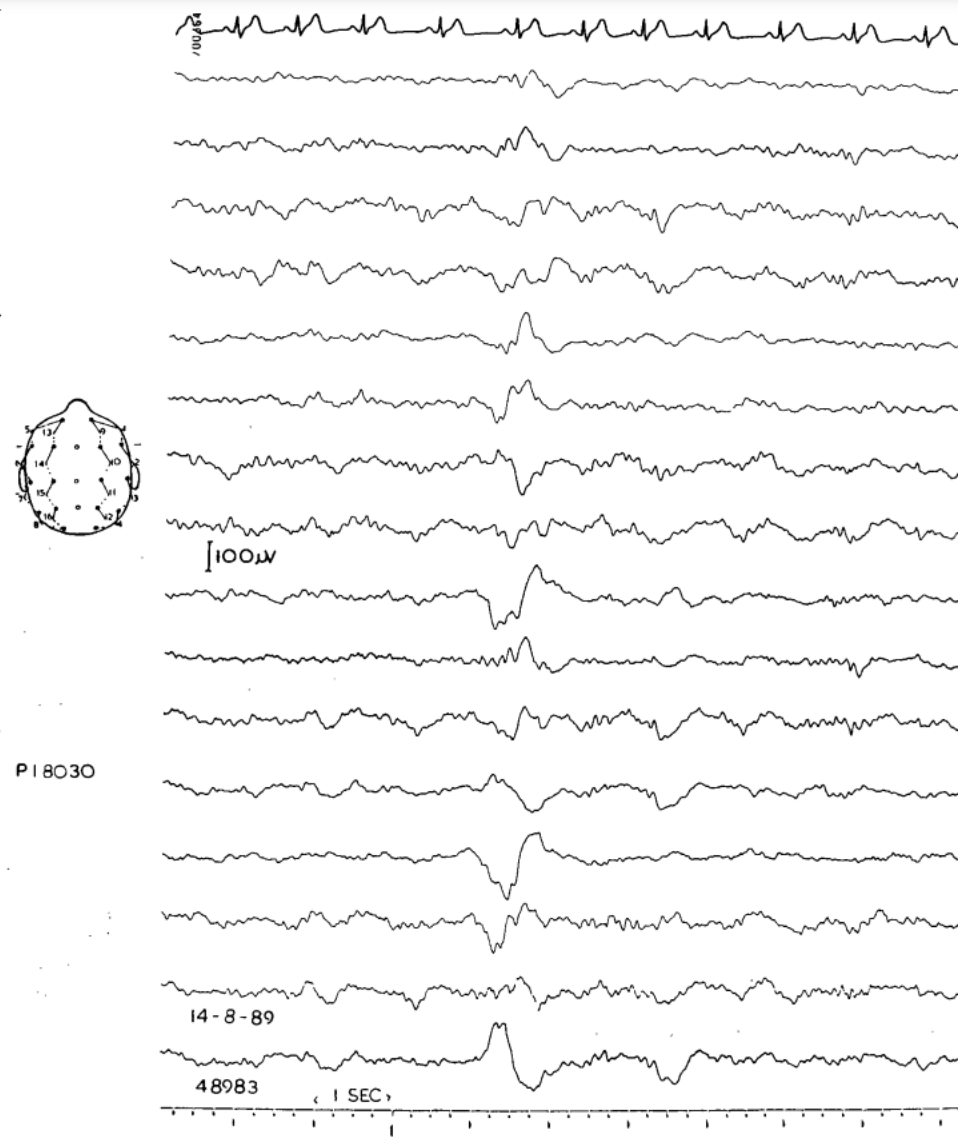


Figure 1 EEG at presentation.



JOURNAL OF CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY

OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY SOCIETY

ORIGINAL RESEARCH

Continuous EEG Monitoring in a Patient With Massive Carbamazepine Overdose



Abstract

Summary

The authors report a woman who took a massive overdose (OD) of carbamazepine (CBZ). On admission she was unconscious with absent brainstem reflexes and multifocal stimulus-sensitive myoclonus. Continuous EEG recordings showed a burst-suppression pattern with bursts containing only generalized spikes accompanying myoclonic activity. Myoclonus and EEG bursts were both spontaneous and stimulus induced. With treatment, the serum CBZ concentration declined, and the EEG became more continuous and rhythmic without epileptiform discharges. Unfortunately, the patient died from adult respiratory distress syndrome. Autopsy revealed that cortical and subcortical structures were normal without neuronal necrosis or eosinophilia. Massive CBZ OD may produce a reversible encephalopathy that includes cortical hyperexcitability, a profound burst-suppression EEG pattern, cranial nerve areflexia. Continuous EEG monitoring is helpful in managing uremia that occur as a complication of CBZ OD, after the course of recovery is worsening, and in providing assistance with prognosis.



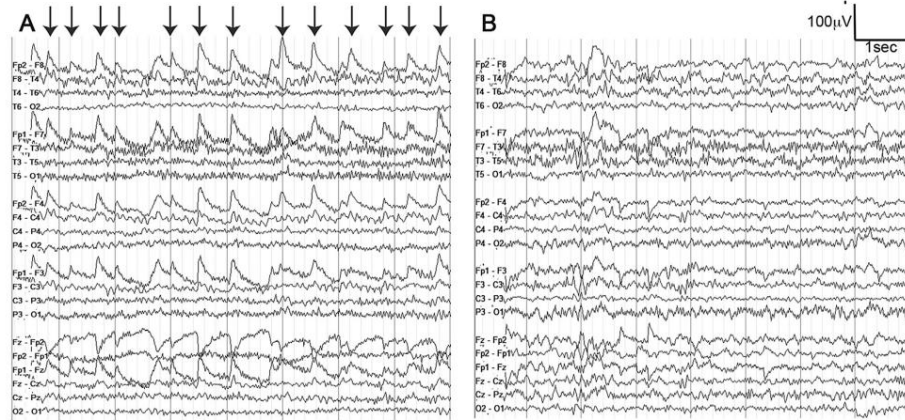
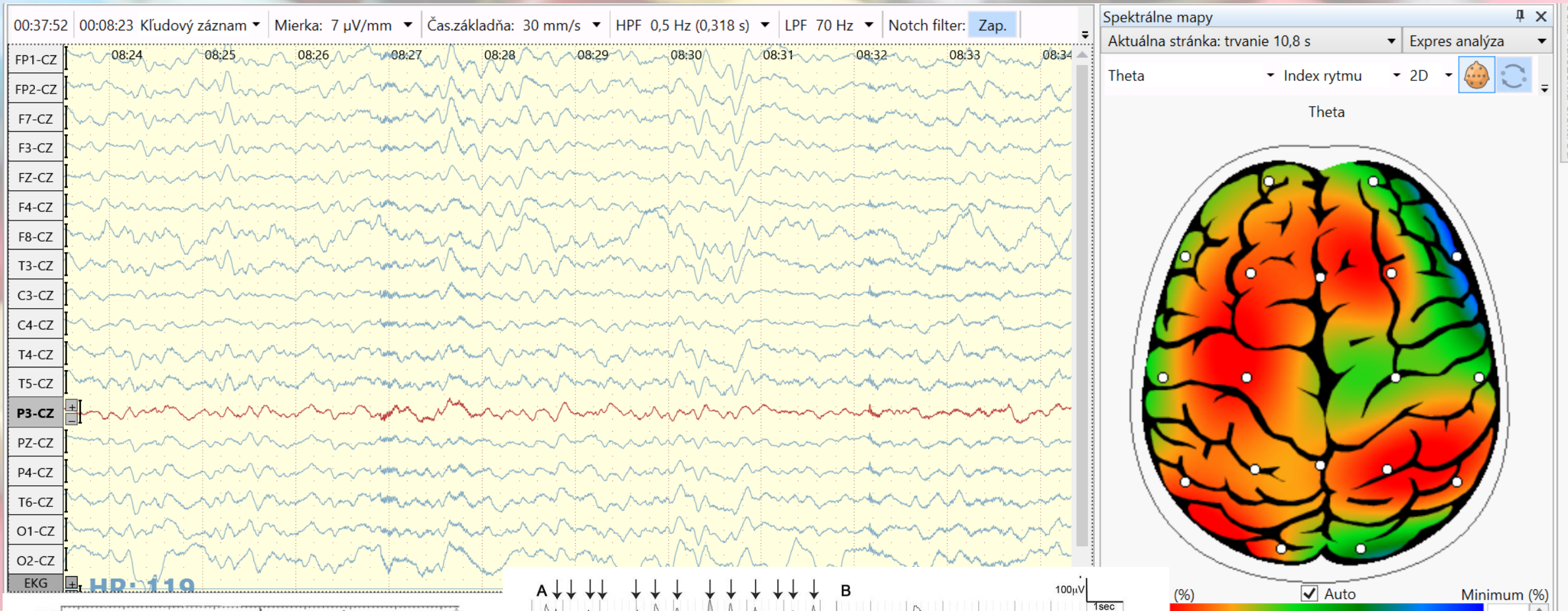


Fig. 1. EEG-recording in longitudinal bipolar montage (10/20 system). Panel A: At the time of oxcarbazepine intoxication (day 3), steep surface-negative excursions (arrows) are followed by more slow return to baseline. Considering eyeball polarity (positive to negative from ventral to caudal) this indicates *slow upward eye-drift followed by fast downward saccades*, consistent with DBN. Note that eye lid movements will contribute to these EEG changes as well [6]. Panel B: 48 h later DBN had resolved, consistent with the return of oxcarbazepine blood levels to the therapeutic range.

Príjem

Vitálne
funkcie



Na záver

- Incidencia stúpa a nič nenasvedčuje tomu, že tento trend sa zmení
- S preskripciou rastie dostupnosť
- Rastie dostupnosť aj eliminačných metodík?
- Rastie „zásahová mentálna kapacita“ posádok RLP/RZP?

