

Martin Možina¹, Damjan Grenc²

Antidoti

Antidotes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zastrupitev, antidoti

Antidoti so zdravila, ki nevtralizirajo, inaktivirajo, vežejo, z nasprotnim delovanjem izničijo ali na katerikoli način zmanjšajo toksične učinke strupov. Glede na način delovanja jih razvrščamo v fizikalne, kemične in fiziološke antidote. Kljub velikemu številu strupov je število učinkovitih antidotov razmeroma majhno. Večino antidotov, razen redkih izjem, uporabimo šele po vzpostavitvi življenjskih funkcij, nujnem simptomatskem oziroma podpornem zdravljenju ter po identifikaciji strupa. Učinkovitost antidota je posredno odvisna od čimprejšnje odstranitve strupa s kože in iz prebavil, pri tem pa moramo upoštevati, da se z eliminacijskimi postopki odstranjujejo tudi antidoti, kar lahko vpliva na njihovo odmerjanje. Pri uporabi antidotov moramo vedno pretehtati tudi njihove škodljive neželene učinke.

ABSTRACT

KEY WORDS: poisoning, antidotes

Antidotes are medicinal products that neutralize, inactivate, adsorb, counteract or by whichever way decrease toxic effects of poisons. Regarding their action they are divided into physical, chemical or physiologic antidotes. The number of clinically used antidotes is relatively small compared with the number of potential poisons. The majority of antidotes, except very few, are not used before establishing vital functions, urgent symptomatic or supportive therapy and poison identification. Antidote effectiveness is indirectly dependent on poison decontamination procedures from skin and/or gastrointestinal tract. Elimination of antidotes should be taken into the account influencing their dosing. The use of antidotes should always be weighted against their potential adverse reactions.

¹ Prim. Martin Možina, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

² Asist. Damjan Grenc, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

UVOD

Antidotni so snovi, ki na katerikoli način nevtalizirajo, inaktivirajo oziroma vežejo strupe in njihove presnovke ali zavirajo učinke strupov z nasprotnim delovanjem (1, 2). Po načinu delovanja jih razvrščamo v fizikalne (aktivno oglje), kemične (kelatorji težkih kovin) in fiziološke (atropin pri zastrupitvi z zaviralci holinesteraze, nalokson pri zastrupitvi z opiodi, flumazenil pri zastrupitvi z benzodiazepini) (2, 3). Glede na veliko število strupov imamo na voljo razmeroma majhno število antidotov. Učinkovite antidote uporabljamo pri 1–5 odstotkih vseh zastrupitev (4, 5). Antidoti ne morejo nadomestiti nekaterih drugih nujnih ukrepov (vzpostavitev življenjskih funkcij, nujnega simptomatičnega zdravljenja). Tudi antidoti sami so lahko toksični, če jih neustrezno indiciramo ali nepravilno doziramo (npr. nefrotoksičnost kelatorjev težkih kovin).

Pogosto je predhodno potrebna še kvalitativna in kvantitativna določitev strupa. Upoštevati moramo vezavo antidotov na adsorbense (aktivno oglje) in na izločitev antidotov skupaj s strupom pri hemodializi, hemo-perfuziji ali plazmaferizi (6). Učinek antidotnega zdravljenja lahko uporabimo tudi za postavljanje t. i. diagnoze *ex iuvantibus* (pozitiven učinek naloksona pri nezavestnem bolniku potrjuje zastrupitev z opiodi) (7). Nekateri antidoti (adsorbensi) preprečijo ali vsaj zmanjšajo absorpcijo strupa iz prebavne cevi. Pri strupih, ki se izločajo skozi jetra in prebavila, pa tudi pospešijo izločanje, ker prekinejo enterohepatični in enteroenteralni obtok strupa.

Velika težava pri antidotih je tudi njihova dostopnost. Poraba antidotov je razmeroma majhna, zato pogosto niso registrirani v vseh državah; nekateri so registrirani le v državi, v kateri jih proizvajajo. V ostalih državah pa so redki antidoti dostopni le pod posebnimi pogoji. Zaradi zapletenih postopkov proizvodnje, distribucije in majhnih serij so tudi razmeroma dragi. Mnogim antidotom pogosto preteče rok uporabe, ker v zdravstveni ustanovi že daljši čas niso imeli primerov, ki bi zahtevali njihovo uporabo. Zaradi tega jih ustanove prenehajo naročati vse do naslednjega nujnega primera. Neredko se zgodi, da

tudi širša regija nima ustreznega antidota, ki ga je treba uvoziti iz druge države, to pa zahteva določen čas (5, 7).

Za ugotovitev učinkovitosti in varnosti številnih antidotov tudi do dandanes niso opravili ustreznih nadzorovanih raziskav, ampak je njihova uporaba dopustna zaradi »dobrih izkušenj« pri številnih primerih. Za razliko od zdravil za druge bolezni se število antidotov z leti postopoma počasi zmanjšuje, bodisi zaradi (pre)šibkih dokazov glede učinkovitosti bodisi zaradi njihovih neželenih, škodljivih učinkov (8–10).

Antidotni delujejo na različne načine:

- tvorijo komplekse strup-antidot, ki se nepresnovljeni izločajo iz organizma (npr. kelatorji težkih kovin: dimerkaprol, dinatrij-kalcijev EDTA ali deferoksamin) (11);
- pospešijo razstrupljanje strupa (acetilcistein pri zastrupitvi s paracetamolom);
- zavirajo biotransformacijo strupa v toksične presnovke (etanol zavre presovno metanola in etilenglikola v toksične presnovke);
- kompetitivno inhibirajo strupe (kisik pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom, nalokson pri zastrupitvi z opiodi, flumazenil pri zastrupitvi z benzodiazepini) (11);
- zavirajo receptorje (atropin pri zastrupitvi z organofosfatnimi zaviralci holinesteraze) (11);
- zmanjšajo toksične stranske učinke drugih antidotov (kisik pri zastrupitvi s cianidi).

NESPECIFIČNI ANTIDOTI

Aktivno oglje

Aktivno oglje je droben, netopen, porozen, nestrupen prah, ki ima veliko sposobnost vezave za večino zaužitih strupov v neionizirani obliki. Starejši pripravki oglja imajo vezavno površino približno 1000 m²/g, novejši pa še večje (2500 do 3500 m²/g). Aktivno oglje pospešuje tudi izločanje v telo že absorbiranega strupa skupaj z žolčem (prekinitev enterohepatičnega obtoka), hkrati pa veže strup, ki se po predhodni absorpciji ponovno izloča skozi prebavila (enteroenteralni obtok) (12).

Aktivno oglje dajemo znotraj prve ure po zaužitju potencialno toksičnega odmerka

strupa. Ni študij, ki bi potrjevale ali zanikale učinkovitost dajanja oglja po tem času.

Pri zastrupitvah uporabljamo oglje v obliki vodne suspenzije (razmerje med aktivnim ogljem in vodo naj bi bilo najmanj 1:4). Za odraslega zastrupljenca znaša priporočeni začetni odmerek aktivnega oglja 1 g/kg telesne mase. Praviloma naj bi bilo aktivnega oglja 10-krat več od domnevne količine zaužitega strupa. Enkratni odmerek ne sme presežati 100 ml suspenzije, sicer lahko izzovemo bruhanje in aspiracijo želodčne vsebine. Pri hujših zastrupitvah je v prvih urah priporočljivo neprekinjeno dajanje aktivnega oglja. Če je bolnik nezavesten, dajemo oglje po nazogastrični sondi.

Odmerke od 10 do 40 g aktivnega oglja lahko ponavljamo vsake 4–6 ur do kliničnega izboljšanja ali dokler se koncentracija strupa v plazmi ne zniža pod toksično raven. S ponavljanjem odmerkov aktivnega oglja zvečamo izločanje strupa oz. skrajšamo čas izločanja strupa iz organizma, zagotovimo učinkovito odstranjevanje zdravil s podaljšanim sproščanjem (»retardne« oblike), prekinemo ali vsaj zmanjšamo enterohepatični obtok strupa ali toksičnih presnovkov, preprečimo nasičenost aktivnega oglja po zaužitju velikih količin strupa ter omogočimo zadovoljivo adsorpcijo strupa, ki se sicer slabše veže na oglje (salicilati, paracetamol, diklordifeniltrikloretan (DDT), malation).

Aktivno oglje je kontraindicirano pri zaužitju močnih kislin in baz (nevarnost aspiracije pri bruhanju, slaba adsorpcija). Aktivno oglje slabo veže etanol, litij in pripravke železa, zato ga pri tovrstnih zastrupitvah ne dajemo. Aktivno oglje deloma veže tudi peroralne antidote (npr. N-acetilcistein pri zastrupitvi s paracetamolom), zaradi česar jih ne dajemo sočasno ali pa damo specifični antidot parenteralno. Izločanje kompleksa oglje-strup je še učinkovitejše, če damo bolniku tudi salinično odvajalo ali sorbitol, ki se ne vežeta na oglje. Izločeno blato je črne barve in ga ne smemo zamenjati z meleno, čeprav je možna tudi sočasna melena.

Če izpraznitev želodca ni možna takoj, lahko damo bolniku najprej aktivno oglje, izpiranje pa opravimo naknadno, če je še indicirano in ni kontraindikacij.

SPECIFIČNI ANTIDOTI

N-acetilcistein (N-AC)

N-acetilcistein (N-AC) je antioksidant, indiciran pri zastrupitvah s paracetamolom, kloroformom in kloriranimi ogljikovodiki (tetra-klorogljikom). Pri zastrupitvah s paracetamolom je indiciran, kadar je bolnik zaužil potencialno toksičen odmerek ali če je koncentracija paracetamola v krvi 4 ure po zaužitju glede na nomogram v toksičnem območju.

Paracetamol se v jetrih deloma presnavlja v hepatotoksične presnovke, ki se po vezavi z glutationom razstrupijo v netoksične konjugate. Ko so zaloge glutaciona izčrpane, se začnejo kopičiti močno reaktivni elektrofilni hepatotoksični presnovki, ki povzročajo centrolobularno jetrno nekrozo in tubularno ledvično nekrozo. N-AC verjetno na več načinov zmanjšuje škodljive učinke toksičnih presnovkov paracetamola (13):

- N-AC je eden od prekurzorjev glutaciona in zveča njegovo biosintezo;
- N-AC se tudi sam, podobno kot glutation, veže s paracetamolom v netoksične konjugate;
- N-AC sodeluje pri sulfataciji paracetamola;
- N-AC kot antioksidant zmanjšuje celično toksičnost.

Začetni odmerek je 140 mg/kg telesne mase peroralno, vzdrževalni pa 70 mg/kg telesne mase peroralno vsake 4 ure prve 3 dni. Shema za intravensko dajanje N-AC je takšna: 150 mg/kg telesne mase v 200 ml 5 % glukoze, ki teče 15 min, nadaljujemo s 50 mg/kg telesne mase v 500 ml glukoze, ki teče 4 ure, in končamo s 100 mg/kg telesne mase v 1000 ml 5 % glukoze, ki teče 16 ur. Antidot je najučinkovitejši, če zdravljenje začnemo znotraj 8 ur po zaužitju paracetamola. Zdravilo dajemo, dokler so prisotne toksične koncentracije paracetamola v krvi oziroma dokler so prisotni znaki jetrne okvare. Pri parenteralnem dajanju N-AC je tveganje anafilaktične reakcije večje.

Amilnitrit

Amilnitrit oksidira hemoglobin v methemoglobin, ta pa veže prosti plazemski cianid v manj toksični cianmethemoglobin. Uporablja se pri

akutnih zastrupitvah s cianidi. Amilnitrit je zelo hlapljiv in eksploziven, ima kratkotrajno delovanje in nepredvidljivo absorpcijo, zato njegovo uporabo danes opuščajo. Učinkovitejša antidota, ki tvorita methemoglobin, sta natrijev nitrit in 4-dimetilaminofenol.

Atropin

Atropin je kompetitivni antagonist muskarinskih receptorjev (ne pa tudi nikotinskih). Učinkovit je pri vseh zastrupitvah z izraženim holinergičnim sindromom (zastrupitve z inhibitorji holinesteraze – organofosfatni insekticidi in karbamati; holinergiki, muskarinski sindrom). Zaradi zaviranja acetilholinesteraze se v holinergičnih sinapsah kopiči nerazgrajeni acetilholin, ki povzroča tipično klinično sliko vzdraženega holinergičnega sistema. Začetna doza atropina pri odraslem je od 2 do 4 mg intravensko v bolusu, odmerek ponavljamo glede na klinično sliko z 1 mg atropina vsakih 5 minut ali v obliki infuzije 0,02–0,08 mg atropina/kg telesne mase/uro, dokler je prisotna huda klinična slika zastrupitve. Najpomembnejše merilo zadovoljive atropinizacije je prenehanje bronhialne hipersekrecije.

Biperiden

Biperiden je kompetitivni antagonist muskarinskih receptorjev M1. Uporabljamo ga kot antiparkinsonik, ki zmanjšuje ekstrapiramidne učinke pri zastrupitvah z antipsihotiki, antidepressivi, antihistaminiki in nekaterimi antiemetiki oz. propulzivni (metoklopramid). Biperiden ni učinkovit pri tardivni diskineziji ali malignem nevroleptičnem sindromu po antipsihotikih. Pri odraslih ga dajemo v odmerku od 2,5 do 5 mg intramuskularno oziroma izjemoma počasi intravensko.

Dantrolen

Dantrolen je relaksant skeletnega mišičja. Preprečuje sproščanje kalcijevih jonov iz sarkoplazemskega retikuluma (znotrajceličnih zalog) in s tem onemogoči kontrakcijo skeletnih mišic. Na ta način pomembno zmanjša nastajanje toplote v mišicah. Uporabljamo ga za zdravljenje maligne hipertermije. Začetni odmerek za odraslega in otroka je 1–2 mg/kg telesne mase intravensko. Odmerek lahko

ponavljamo na 5–10 minut do skupne količine 10 mg/kg telesne mase.

Deferoksamin

Deferoksamin kelira prosto železo, deloma tudi železo, vezano na transferin in feritin, ne veže pa železa, ki je vezano v molekuli hemoglobina ali citokromoksidaze. Indiciran je pri hemosiderozi in zastrupitvah z železom, pri aluminijijski encefalopatiji in osteopatiji, do katere lahko pride pri kroničnem zdravljenju z aluminijevim hidrokksidom pri dializnih bolnikih. Pri akutnih zastrupitvah z železom ga dajemo v intravenski infuziji v odmerku 15 mg/kg telesne mase/uro. Bolniki s hudo zastrupitvijo lahko prejemajo tudi višje odmerke, če jih dobro prenašajo.

Protitelesa proti glikozidom digitalisa

Frakcija Fab ovčjih protiteles proti nekaterim srčnim glikozidom (digoksin, digitoksin) je učinkovit, vendar drag antidot. Indiciran je pri hudih zastrupitvah z digoksinom in digitoksinom, ki jih spremljajo nevarne, življenje ogrožajoče motnje srčnega ritma (kot so prekatno migetanje (ventrikularna fibrilacija), prekatna tahikardija ali kompletni predvornoprekatni blok), ki so odporne na zdravljenje z običajnimi antiaritmiki ali elektrostimulacijo. Vsebina ene ampule (40 mg protiteles) veže (inaktivira) približno 0,5 mg absorbiranega digoksina.

Dikobaltov edetat (Co₂-EDTA)

Dikobaltov edetat (Co₂-EDTA) je kelator in tvori inertne komplekse s cianidi. Zaradi nevarnih neželenih učinkov ga dajemo samo pri hudih oblikah zastrupitve. Odmerek dikobaltovega edetata je 300–600 mg intravensko v bolusu. Antidot učinkuje takoj, če po 5 minutah ni učinka, se lahko začetnemu odmerku doda še 300 mg. Prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Pri napačni indikaciji, kadar ne gre za zastrupitev s cianidi, lahko injiciranje dikobaltovega edetata povzroči zastrupitev s kobaltom. Toksičnost samega kobalta zmanjša injekcija 50 ml 50-odstotne glukoze, ki jo damo takoj po vbrizganju antidota. Danes se pri zastrupitvah s cianidi vse pogosteje uporablja hidroskobalamin.

Dimerkaprol (BAL)

Dimerkaprol (kemično 2,3-dimerkaptopropanol) je kelator in veže nekatere težke kovine (svinec, živo srebro, zlato) ter polkovine (arzen) v inertne komplekse. Indiciran je pri zastrupitvah z arzenom, anorganskim živim srebrom, zlatom ter svincem, antimonom, bakrom, bizmutom, kromom, nikljem, volframom in cinkom. Toksičnost teh strupov temelji na medsebojnem vplivanju z esencialnimi sulfhidrilnimi skupinami (-SH) encimov. Dajemo ga le intramuskularno. Sheme odmerkov se razlikujejo glede na vrsto kovine, resnost zastrupitve in starost bolnika.

2,3-dimerkapto-1-propan-sulfonska kislina (DMPS)

2,3-dimerkapto-1-propansulfonska kislina (DMPS) je novejši, vodotopni analog dimerkaprola za peroralno ali intravensko uporabo. Uporabljamo ga predvsem za zdravljenje zastrupitev z živim srebrom, arzenom in svincem, poveča tudi izločanje kroma, kobalta, bakra, zlata, polonija, srebra in antimona. Je manj toksičen kot BAL. Pri peroralnem dajanju se hitro absorbira. Njegova učinkovitost in varnost pri akutnih in kroničnih zastrupitvah še ni dokončno opredeljena in je predmet številnih raziskav. Odmerki in način uporabe DMPS so odvisni od vrste in teže zastrupitve. Pri hudi akutni zastrupitvi z živim srebrom in arzenom dajemo 3–5 mg DMPS/kg telesne mase na 4 ure v obliki počasne 20-minutne intravenske infuzije. Če se bolnikovi gastrointestinalni in kardiovaskularni simptomi popravijo, lahko preidemo na peroralni odmerek 4–8 mg/kg telesne mase vsakih 6–8 ur. Pri simptomatski zastrupitvi s svincem (brez encefalopatije) je peroralni odmerek 4–8 mg/kg telesne mase vsakih 6–8 ur.

2,3-dimerkaptosukcinska kislina (DMSA)

2,3-dimerkaptosukcinska kislina (DMSA) je vodotopni analog BAL-a za peroralno uporabo pri zastrupitvah s svincem, živim srebrom in arzenom. Odmerki so prvih pet dni 10 mg/kg telesne mase vsakih 8 ur, nato pa naslednjih 14 dni 10 mg/kg telesne mase vsakih 12 ur.

4-dimetilaminofenol (4-DMAP)

4-dimetilaminofenol (4-DMAP) oksidira hemoglobin, ki vsebuje dvovalentno (Fe^{2+}), v methemoglobin, ki vsebuje trivalentno železo (Fe^{3+}), in s cianidi tvori manj toksičen cianmethemoglobin. Ker je ta nestabilen, moramo dodati še tiosulfat, ki pretvori cianide v netoksične tiocianate (rodanide). Pri hudi zastrupitvi s cianidi je priporočen odmerek DMAP 3–4 mg/kg telesne mase intravensko.

Etanol

Etanol, čeprav je tudi sam v prevelikih odmerkih strup, se uporablja kot antidot pri zastrupitvah z metanolom in etilenglikolom. Etanol upočasni telesno presnovo metanola in etilenglikola v njune bolj toksične presnovke. Ima bistveno večjo afiniteto do alkoholne dehidrogenaze, ki je ključni encim v presnovi metanola in etilenglikola. Nepresnovljen metanol ali etilenglikol lahko nato pospešeno odstranimo iz telesa s hemodializo. Bolnik lahko zaužije etanol v obliki žgane pijače (100 ml) kot antidot takoj po zaužitju strupa ali neposredno po izpiranju želodca. Intravensko dajemo 10 % raztopino etanola, ki jo pripravimo tako, da v 450 ml 5 % glukoze dodamo 50 ml 100 % etanola. Začetni intravenski odmerek etanola je 750 mg/kg telesne mase. Zdravljenje nadaljujemo z odmerkom 100–150 mg/kg telesne mase/uro. Koncentracija etanola v krvi naj bo med 1,0 in 1,5 g/l (1 do 1,5 promila). Med hemodializo odmerke podvojimo (tj. 175–250 mg/kg/h).

Fitomenadion

Vitamin K_1 je indiciran pri zastrupitvah s kumarinskimi (varfarin, bromadiolon) in indandionskimi antikoagulantami ter rodenticidi (klorfacinon, difacinon). Ti so antagonisti vitamina K, ki je nujno potreben pri sintezi faktorjev koagulacije VII, IX, X in protrombina. Peroralni odmerek vitamina K_1 je 10–50 mg, dva- do štirikrat dnevno. Intravensko dajemo 10–25 mg fitomenadiona počasi – ne več kot 1 mg/minuto. Pri hujših krvavitvah je potrebna infuzija sveže zmrznjene plazme ali posebnih pripravkov protrombina. Pri zastrupitvah z nekaterimi rodenticidi (npr. brodifakum) so bili potrebni zelo visoki odmerki (7 mg/kg/dan ali več); pri dolgo delujočih »supervarfarinih«

je potrebno zdravljenje tudi več tednov ali mesecev.

Fizostigminsalicilat

Fizostigminsalicilat je reverzibilni zaviralec holinesteraze. Posledica njegovega delovanja je kopičenje acetilholina in regresija antiholinergičnega sindroma, do katerega je prišlo pri zastrupitvi z antiholinergičnimi alkaloidi (npr. atropinom pri zastrupitvi z volčjo češnjo ali skopolaminom pri zastrupitvi z *Datura*). Previdno ga uporabljamo tudi pri hudih zastrupitvah z zdravili, ki imajo močno izražene antiholinergične stranske učinke, npr. pri zastrupitvah s tri- ter tetracikličnimi antidepressivi, antipsihotiki, antiparkinsoniki, antihistaminiki in drugimi antiholinergiki. Za razliko od prostigmina fizostigmin prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in je zato učinkovit pri izraženi centralni simptomatiki (huda zmedenost, agitiranost, delirij, konvulzije). Odmerek je od 0,5 do 2,0 mg počasi intravensko, po potrebi ga lahko ponovimo čez 30 minut.

Flumazenil

Flumazenil je kompetitivni antagonist na benzodiazepinskem vezavnem mestu receptorja GABA_A. Indiciran je pri hudih zastrupitvah z benzodiazepini, kjer je prisotna nezavest in/ali izražena dihalna stiska. Uporabljamo ga tudi za prekinitev sedativno-hipnotičnega učinka benzodiazepinov v anesteziji. Deluje v nekaj minutah. V nejasnih primerih lahko služi za diagnozo *ex iuvantibus*. Pozitiven učinek je zanesljiv dokaz za zastrupitev z benzodiazepini. Neučinkovitost flumazenila praktično izključuje benzodiazepine kot edini vzrok motene zavesti. Flumazenil dajemo v začetnem odmerku 0,3 mg intravensko. Če nanj ni primernega odziva, po pol minute dodamo še 0,2 mg intravensko. Če na te odmerke ni odziva in obstaja upravičen sum, da gre za hudo zastrupitev z benzodiazepini, nadaljnji odmerki znašajo 0,5 mg intravensko in jih ponavljamo vsako minuto do skupne količine 3 mg. Če se eno minuto po dajanju bolnik ne začne prebujati, odmerke ponavljamo do skupno 2 mg. Razpolovna doba flumazenila je ena ura; razpolovna doba nekaterih benzodiazepinov pa je lahko nekaj desetkrat daljša (npr. pri flurazepamu 74 ± 24 ur), zato

je pri hudih zastrupitvah učinek flumazenila kratkotrajen in moramo odmerke ponavljati oziroma ga dajemo v infuziji od 0,1 do 0,4 mg flumazenila na uro.

Pri bolnikih, ki so zasvojeni z benzodiazepini, lahko flumazenil sproži abstinenco krizo. Previdni moramo biti tudi pri kombiniranih zastrupitvah, pri katerih zaužiti benzodiazepini zmanjšujejo oz. prikrivajo epileptogeni učinek nekaterih drugih sočasnih zdravil (npr. tricikličnih in tetracikličnih antidepressivov ter nekaterih antiepileptikov). Pri takih bolnikih lahko hitro injiciranje flumazenila sproži konvulzije (13).

Fomepizol (4-metilpirazol)

Fomepizol (4-metilpirazol) je močan inhibitor alkoholne dehidrogenaze, ki zavira presnovo metanola in etilenglikola v toksične presnovke. Uporabljajo ga zlasti pri otrocih, nosečnicah, pri nepojasneni presnovni acidozi in povišani osmolarni vrzeli, pri alkoholikih, zdravljenih z disulfiramom. Začetni odmerek znaša 15 mg/kg telesne mase počasi intravensko, sledijo štirje vzdrževalni odmerki po 10 mg/kg vsakih 12 ur in končno 15 mg/kg na 12 ur, dokler se serumska koncentracija metanola oz. etilenglikola ne zniža pod 200 mg/l.

Glukagon

Glukagon je indiciran pri hudih zastrupitvah z insulinom in/ali sulfonilsečninami, ki se ne odzivajo na infuzije hipertonične glukoze. Za tovrstno indikacijo znaša začetni odmerek 1 mg intramuskularno, subkutano ali redkeje intravensko. Odmerek lahko ponovimo 1- do 2-krat.

Pri hudih zastrupitvah z zaviralci beta adrenergičnih receptorjev in zaviralci kalcijevih kanalčkov, kadar zdravljenje z inotropnimi simpatomimetiki ni učinkovito, dajemo glukagon v odmerku od 5 do 10 mg intravensko in nato v intravenski infuziji od 1 do 5 mg/h.

Hidroksokobalamin

Hidroksokobalamin se uporablja za zdravljenje zastrupitev s cianidi. Hidroksokobalamin veže proste cianide v plazmi v netoksični cianokobalamin. Za odraslega je povprečni odmerek od 4 do 5 g hidroksokobalamina, razredčenega v 200 ml infuzije, ki teče 30 minut.

Zaradi sinergističnega učinka ga pogosto kombiniramo s natrijevim tiosulfatom. Če se klinično stanje po 15 do 30 minutah ne izboljša, odmerka ponovimo. Hidroksokobalamin je primernejši od dikobaltovega EDTA v primeru suma na kombinirano zastrupitev s cianidi (nastajajo pri gorenju plastike) in ogljikovim monoksidom v požarih.

Kalcij

Kalcij je protistrup pri zastrupitvah s fluoriidi, fluorovodikom, magnezijem, kalijem in zaviralci kalcijevih kanalčkov. Ena ampula kalcijevega klorida (npr. 10 ml 10% raztopine) vsebuje 1 g CaCl_2 . Ena ampula kalcijevega glukonata (npr. 10 ml 10% raztopine) vsebuje 1 g kalcijevega glukonata. Raztopina kalcijevega klorida vsebuje trikrat več kalcija kot raztopina kalcijevega glukonata enake koncentracije in volumna. Večinoma uporabljamo raztopino kalcijevega glukonata, ki ima manj neželenih učinkov na žilni endotel. Pri zastrupitvi s fluorovodikovo kislino (HF) infiltriramo kalcijev glukonat v podkožje prizadetega območja (0,5 ml 5–10% raztopine Ca-glukonata/cm²).

Pri simptomatski hipokalcemiji in hiperkalemiji ter pri zastrupitvi z zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. verapamil, diltiazem) dajemo 10 do 20 ml 10% raztopine Ca-glukonata v kratki intravenski infuziji z možnostjo ponavljanja odmerka po 10–20 minutah. Kalcij se uporablja tudi za zdravljenje krčev po ugrizu črne vdove, po potrebi v kombinaciji z analgetiki in mišičnimi relaksanti.

Kisik

Kisik je oksidant, ki vstopa v številne bioke-mične procese v telesu. Veže se na ista vezavna mesta na hemoglobinu, mioglobinu in citokromoksidazah, na katere se veže ogljikov monoksid. Pri zastrupitvah z ogljikovim monoksidom slednjega izpodriva v vezavnih mest. Učinkovit se je izkazal tudi pri zdravljenju zastrupitev z ogljikovim tetrakloridom, cianidi, žveplovodikom in pri methemoglobinemiji. Pri hujših zastrupitvah z ogljikovim monoksidom, cianidi in žveplovodikom je učinkovita hiperbarična oksigenacija (zdravljenje s kisikom v posebnih komorah s prit-

skom več kot 2 atm). Razpolovna doba karboksihemoglobina v krvi je pri vdihavanju zraka okoli 200 minut, pri vdihavanju 100% kisika preko Ohio maske okoli 75 minut, v hiperbarični komori pa 12–20 minut (14).

Metilensko modrilo

Metilensko modrilo je oksidant, ki reducira ferihemoglobin (Fe^{3+}) v ferohemoglobin (Fe^{2+}). Dajemo ga pri toksičnih methemoglobinemijah. Metilensko modrilo je manj učinkovito od toluidinskega modrila. Dajemo ga od 1 do 2 mg/kg telesne mase počasi intravensko v obliki 1-odstotne raztopine.

Nalokson

Nalokson je kompetitivni antagonist opioidnih receptorjev. Indiciran je pri zastrupitvah s heroinom in sorodnimi drogami ter opioidnimi analgetiki. Deluje v nekaj minutah. Začetni odmerek naj znaša od 0,2 do 0,4 mg intravensko, ki ga lahko po potrebi ponavljamo na 2 do 3 minute ali dajemo v infuziji.

Pri odvisnikih od opioidov lahko nalokson sproži abstinenčno krizo. Ker je razpolovna doba naloksona krajša od razpolovne dobe nekaterih opiatov (zlasti metadona), je pri hudih zastrupitvah z motnjo zavesti in dihalno odpovedjo po vbrizganju naloksona potrebno skrbno opazovanje bolnika in po potrebi ponovno dajanje naloksona.

Natrijev hidrogenkarbonat (NaHCO_3)

Natrijev hidrogenkarbonat (NaHCO_3) je baza, ki jo uporabljamo za korekcijo presnovne acidoze, npr. zaradi zastrupitve z metanolom, etilenglikolom in drugimi strupi. Enkratni odmerek pri teh stanjih je 1 mmol/kg telesne mase intravensko. Odmerke ponavljamo glede na klinično sliko oziroma pH seruma. Ciljna vrednost je pH 7,2. Učinkovit je tudi pri zdravljenju kardiotoksičnih učinkov pri zastrupitvah s cikličnimi antidepresivi, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in pri zastrupitvah z antiaritmiki razredov Ia in Ic. Tu so priporočeni odmerki višji: 1–2 mmol/kg telesne mase intravensko v kratkotrajni infuziji.

Natrij-kalcijev etilendiaminoedetat (Na₂Ca-EDTA)

Natrij-kalcijev etilendiaminoedetat (Na₂Ca-EDTA) kelira dvovalentne in trivalentne kovine. Indiciran je pri zastrupitvah s svincem, zlasti tistih najhujših z encefalopatijo. Dajemo ga v odmerku 20–50 mg/kg telesne mase na dan. Ciklus traja 3 dni, nato je potrebna tridnevna prekinitev. Cikluse lahko ponavljamo glede na izvide toksikoloških analiz. V enkratnem odmerku ga uporabljamo tudi za dokazovanje prikrite zastrupitve s svincem (mobilizacijski test).

Natrijev nitrit

Natrijev nitrit je oksidant in se uporablja pri akutni zastrupitvi s cianidi. Nitrit oksidira hemoglobin v methemoglobin, ki veže prosti plazemski cianid v manj toksični cianmethemoglobin. Terapevtski odmerek za odraslo osebo je 300 mg natrijevega nitrta (10 ml 3 % raztopine) počasi intravensko. Omenjeni odmerek dvigne koncentracijo methemoglobina za 20–30 % v 30 minutah. V kolikor ne pride do zelenega porasta methemoglobina, lahko ponovimo polovični odmerek. Po dajanju natrijevega nitrta moramo vedno dodati še natrijev tiosulfat. Pri sočasni zastrupitvi s cianidi in ogljikovim monoksidom (npr. v požarih), ne dajemo nitritov, ampak uporabimo hidroskoksobalamin. Uporaba nitritov bi v takih primerih še poslabšala hipoksijo.

Natrijev tiosulfat

Natrijev tiosulfat preoblikuje cianide v manj toksične tiocianate (rodanide). Uporabljamo ga lahko pri predoziranju natrijevega nitroprusida. Dajemo ga samega ali v kombinaciji z nitriti oziroma z 4-dimetilaminofenolom (4-DMAP) pri akutnih zastrupitvah z cianidi. Tiosulfat je v primerjavi z nitriti bistveno manj toksičen, zato ga lahko uporabljamo tudi samo pri sumu na zastrupitev s cianidi, npr. pri požarih. Odmerek za odraslo osebo je 12,5 g intravensko (50 ml 25-odstotne raztopine) po 2,5–5 ml/min. Odmerek za otroka je 400 mg/kg (1,6 ml 25 % raztopine/kg oziroma 30 ml 10 % raztopine) do skupno 50 ml 25 % raztopine oziroma do 125 ml 10 % raz-

topine. Polovični odmerek lahko po potrebi ponovimo po 30–60 minutah.

Obidoksim

Obidoksim je reaktivator acetilholinesteraze. Indiciran je pri zastrupitvah z zaviralci holinesteraze, kot so organofosfati. Dajemo ga v treh odmerkih po 250–500 mg (ali 4–8 mg/kg telesne mase) počasi intravensko in nato po potrebi ponavljamo v intravenskem odmerku 1 mg/kg telesne mase vsakih 6 ur (15).

Piridoksin

Piridoksin ali vitamin B₆ je indiciran pri zastrupitvah z antituberkulotikom izoniazidom. Presnovki teh zdravil zavirajo piridoksinkinazo, ki katalizira pretvarjanje piridoksina v aktivno obliko (piridoksal fosfat), to pa zavre presnovo gamaaminomaslene kisline (GABA) zaradi zvečanega zaviralnega nevrotransmitra GABA, posledica pa so trdovratne konvulzije. Piridoksinfosfat je pri zastrupitvah z izoniazidom najučinkovitejši antikonvulziv.

Protamin sulfat

Protamin sulfat je beljakovina, ki s heparinom tvori stabilno in neaktivno spojino. Dajemo ga pri krvavitvah zaradi predoziranja heparina. En mg protamina inaktivira 100 i. e. heparina. Največja enkratna doza ne sme presežati 50 mg, sicer lahko pride do dodatnega anti-koagulantnega učinka presežka protamina. Hitra intravenska dajanja lahko sprožijo anafilaktoidne reakcije.

Pralidoksim

Pralidoksim je reaktivator holinesteraze. Najbolj učinkovit je, če ga damo v prvih 24 urah po zastrupitvi z organofosfatnimi insekticidi, dokler je vezava strupa na acetilholinesterazo še reverzibilna. Začetni odmerek je 1–2 g počasi intravensko (10 minut) ali pa v kratkotrajni infuziji (od 15 do 30 minut). Otrokom damo od 20 do 40 mg/kg telesne mase počasi intravensko. Nadaljujemo z infuzijo 1 g pralidoksima v 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida; hitrost ne sme presežati 200–500 mg pralidoksima na uro (otroci od 5 do 10 mg/kg/uro) glede na klinično sliko in aktivnost acetilholinesteraze (12).

Zdravljenje lahko traja več dni, zlasti pri zastrupitvi z lipofilnimi oblikami organofosfatov. Sočasno nadaljujemo zdravljenje z atropinom. Pralidoksim je kontraindiciran pri zastrupitvah s karbamati.

Silibinin

Silibinin je vodotopna sestavina silimarina iz vrste osata (lat. *Silybum marianum*), ki po nekaterih razlagah kompetitivno zavira prehod amatoksinov v jetrne celice. Dajemo ga v prvih 72 urah po zaužitju zelene mušnice v odmerku 5 mg/kg telesne mase. Infuzija teče 2 uri; ponavljamo jo vsakih 6 ur. Učinkovitost pri zastrupitvah z zeleno mušnico ni bila zanesljivo dokazana z nadzorovanimi raziskavami; zaradi številnih primerov ugodnega izida zdravljenja pa silibinin še vedno najdemo v večini priporočenih terapevtskih smernic (16).

ZAKLJUČEK

Antidoti nevtralizirajo, inaktivirajo, vežejo oziroma z nasprotnim delovanjem izničijo ali na katerikoli način zmanjšajo toksične učinke strupov. Glede na način delovanja jih razvrščamo v fizikalne, kemične in fiziološke antidote. Kljub velikemu številu strupov je število učinkovitih antidotov razmeroma majhno (2, 5).

Najnujnejše antidote uporabimo že na mestu zastrupitve. Najpogosteje uporabljeni nujni antidoti so:

- kisik (pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom),
- hipertonična raztopina glukoze in po potrebi tudi glukagon (pri zastrupitvi s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom),
- atropin (zastrupitve z organofosfatnimi inhibitorji holinesteraze, hude bradikardije pri zastrupitvah),
- obidoksim (zaviralci holinesteraze),
- flumazenil (benzodiazepini),
- nalokson (opioidi),
- etanol (zastrupitve z metanolom ali etilenglikolom),
- fizostigmin (antiholinergiki),
- kalcijev glukonat ali klorid (zaviralci kalcijevih kanalčkov) in
- aktivno oglje (večina peroralnih zastrupitev).

Večino, razen redkih izjem, uporabimo šele po vzpostavitvi življenjskih funkcij, nujnem simptomatskem oziroma podpornem zdravljenju ter po identifikaciji strupa.

Učinkovitost antidota je posredno odvisna od čimprejšnje odstranitve strupa s kože in iz prebavil, pri tem pa moramo upoštevati, da se z eliminacijskimi postopki odstranjujejo tudi antidoti. Med hemodializo ali hemoperfuzijo moramo odmerke povečati. Pri uporabi antidotov moramo vedno pretehtati tudi njihove škodljive neželene učinke.

LITERATURA

1. Bottei EM, Seger DL. Therapeutic approach to the critically poisoned patient. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW, eds. *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 29–41.
2. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili. *Zdrav Vest* 2008; 77: 39–45.
3. Ellenhorn MJ. Antidotes. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wassenberger J, eds. *Ellenhorn's medical toxicology*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 89–105.
4. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. Principles of managing the poisoned or overdosed patient. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2006. p. 38–41.
5. Hoffman RS, Goldfrank LR. The poisoned patient with altered consciousness. Controversies in the use of a «coma cocktail». *JAMA* 1995; 274 (7): 562–9.
6. Mazor S, Aks SE. Antidotes. In: Erickson TB, Ahrens WR, Aks SE, Baum CR, Ling LJ, eds. *Pediatric toxicology: diagnosis and management of the poisoned child*. 1st ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2004. p. 121–31.
7. Možina M. Antidoti. In: Voga G, Pernat A, eds. *Mednarodni simpozij intenzivne medicine*. Ljubljana: SZIM; 2006. p. 55–67.
8. Možina M, Jamšek M. Antidoti. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1147–461.

9. Možina M. Racionalna nabava in uporaba antidotov. In: Bručan A, Gričar M, Klančar S, Fink A, eds. Urgentna medicina. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 1998. p. 85–91.
10. Možina M, Brvar M, Grenc D. Rational computer assisted system for monitoring national antidote supply and utilisation. In: Zidar P, Zrimes A, Budihna M, Drobne D, Tišler T, eds. 9th International Congress on Toxicology. Nova Gorica: Slovenian society of toxicology; 2004. p. 66.
11. Olson KR. Emergency evaluation and treatment. In: Olson KR, ed. Poisoning & drug overdose. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2004. p. 1–65.
12. Olson KR. Therapeutic drugs and antidotes. In: Olson KR, ed. Poisoning & drug overdose. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2004. p. 404–509.
13. Hendrickson RG, Bizovi KE. Acetaminophen. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2006. p. 525.
14. Thom SR. Hyperbaric oxygen. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2006. p. 1705–8.
15. Vale JA. Oximes. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan WJ, eds. Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 1523.
16. Saller R, Meier R, Brignolli R. The use of silymarine in the treatment of liver diseases. *Drugs* 2001; 61: 2035–63.

Prispelo 3. 12. 2008