

Extrémní methemoglobinémie po sebevražedném požití letální dávky dusitanu sodného a účinnost antidota.

PHARMDR. ANDREJ ULIČNÝ
FARMACEUT, TOXIKOLOG
KLINIKA PRACOVNÍHO LÉKAŘSTVÍ
TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÍ STŘEDISKO
VFN A 1.LF UK V PRAZE
NA BOJIŠTI 1, 12000 PRAHA 2

MUDR. BARBORA ZAČALOVÁ
ZZS STŘEDOČESKÉHO KRAJE
PŘÍSPĚVKOVÁ ORGANIZACE
VANČUROVA 1544, 27201, KLADNO

Struktura prezentace

- ▶ Charakteristika toxické noxy – dusitanu sodného.
- ▶ Etiopatogenese methemoglobinémie
- ▶ Klinická manifestace methemoglobinémie
- ▶ Charakteristika toxické noxy - letální, toxická dávka, terapeutický index toxicity.
- ▶ Vlastní pozorování - kasuistika
- ▶ Charakteristika toxické noxy – antidota – terapeutický index- efektivita, toxikokinetika a toxikodynamika
- ▶ První pomoc, indikace podání antidota, léčba - způsob podání antidota, hodnocení klinické relevance a efektivity v terénu přednemocniční neodkladné péče (PNP)- záchranné služby.
- ▶ Osud pacienta v terénu akutní péče (nemocniční).
- ▶ Evaluace výsledku a další postup v terénu nemocniční , plánované péče, diagnostické péče, ... tj. dispenzární péče, léčebná péče, posudková péče ... (LRP, OP, Pal.P, LP a KFP)
- ▶ Závěry, postřehy, doporučení.

Charakteristika toxické noxy – dusitanu sodného

NaNO₂
Dusitan sodny

Právě se nacházíte: [Dr. Hoffmann](#) >> [Dusitan sodný čistý](#)

Dusitan sodný čistý

dusitan sodný - *certifikovaná kvalita*
Kód 448

Dusitan sodný čistý

Charakteristika: čistá anorganická látka,
prodej s výhradou

Určená použití látky: potravinářství,
farmacie, laboratoře, jiné

Zdroj: pro solící směs

Balení: 100g, 250g

Koupit

Kód: 448.0000

Cena: **221 Kč**

Výrobce: Dusitan sodný

Dostupnost: **ihned**

Varianty: 448.0100-NaNO₂ L100g
4480250-NaNO₂ L250g

Ethiopatogeneze methemoglobinémie

▶ Methemoglobinémie:

- ▶ Stav, charakterizován zvýšenou hladinou methemoglobinu k krvi
 - ▶ Hemoglobin (miliardy kopií) obs. 4 subjednotky globinu s hemem - prstencovitý železnatý útvar (**haem**) obsahující molekulu železa, Fe^{2+} (Ferrous state), Ferrum - molekulární komponent hemoglobinu – základ.
 - ▶ Každá subjednotka je schopna lehce vázat molekulu kyslíku (plíce) a zároveň ho lehce uvolnit (tkáně). Na to byl stvořen, to je účel.

▶ Tkáňová hypoxie

- ▶ Methemoglobin je podobný hemoglobinu, obsahuje oxidovanou formu Fe, tj. Fe^{3+} (Ferric state)
- ▶ Každá subjednotka je schopna vázat molekulu kyslíku, vazba je ale pevnější, zadržuje tedy kyslík.
- ▶ V malém množství je fyziologický (spontánně se formuje)
- ▶ MetHb. Je stav kde 1 subjednotka hemu obsahuje Fe^{3+} a chová se jako líný kolega zbylých 3 hemů s Fe^{2+} . Kolegové to vyrovnávají snahou o pevnější vaznost kyslíku a mají proto sníženou schopnost uvolňovat kyslík – tito 4 „pracanti“, společnými silami tedy nejsou schopni uvolnit kyslík tkáním v době potřeby.

Ethiopatogeneze methemoglobinémie

- ▶ Tkáňová hypoxie (causa sufficiens)
 - ▶ organismus se s ní umí fyziologicky „vyrovnat“, na to používá enzymy v **erytrocytech**, **neutrofilních granulocytech** – elektrofilní agent – Boss enzym.
 - ▶ Organismus má k dispozici enzymy, které konvertují methemoglobin na „novou víru“, tj. redukují ho na **hemoglobin - jedná se o nukleofila**, v tomto případě NADPH reduktázu **Nikotinamidadeninukleotidfosfát - protonovaný**.
 - ▶ Cytochrome B5 reduktáza alias methemoglobin reduktáza (NADPH switch to NAD+).
 - ▶ Výsledkem je udržení hladiny Methb, ideálně do 1%.
 - ▶ Disrupce těchto enzymů = methemoglobinémie.
- ▶ Tkáňová hypoxie (causa proxima)
 - ▶ kongenitální
 - ▶ Problém s produkcí (syntézou CYPB5 reduktázy)
 - ▶ Existují 2 defekty, děděné autosomálně recesivním způsobem.
 - ▶ 1 případ - CYP 2B5 absentuje v červených krvinkách s methb. od 10-30%.
 - ▶ 2. případ CY2PB5 absentuje v každé buňce, methb. stoupá k hodnotám vyšší než 35%.
 - ▶ Získaná
 - ▶ častější než ta kongenitální
 - ▶ Lokální anestetika – benzocain
 - ▶ Antiinfektiva na lepru – Dapson
 - ▶ Oxidanty - nitráty a nitrity – indukují produkci oxidované formy hemoglobinu a methemoglobinu – přeměnou aktivitu CYP 2B5 a dalších enzymů, které fyziologicky (normálně) redukují methb.
 - ▶ Dochází k nedostatku Boss enzymů
 - ▶ Vzniká víc hemových flákačů... (slacker heme groups)

Patogenese methemoglobinémie

- ▶ Riziko stoupá u rodiny s pozitivní anamnézou/historií na tvorbu methb.
- ▶ Získaná methemoglobinémie je nebezpečnější u kojenců do 1 roku věku – fetální hemoglobin se oxiduje mnohem lehčeji a mají zároveň nízké hladiny CYP B5 reductázy.
- ▶ Typ I – kongenitální
- ▶ Typ II - kongenitální

Klinická manifestace methemoglobinémie

▶ Typ I kongenitální

- ▶ Cyanóza – diskolorace kůže v důsledku tkáňové hypoxie
- ▶ Jinak asymptomatická

▶ Typ II kongenitální

- ▶ opožděná s těžkými neurologickými příznaky
- ▶ Fatální v 1. roku života

Klinická manifestace methemoglobinémie

▶ **Získaná**

- ▶ Příznaky se odvíjí od **hladiny methb v %!**
 - ▶ Do 15% obvykle cyanóza kůže (prsty rukou a orální mukózy)
 - ▶ Nad 15% orgány s vysokým metabolickým obrátem kyslíku
 - ▶ CNS
 - ▶ Bolesti hlavy,
 - ▶ alterované psychomotorické tempo (zmatenost, synkopa)
 - ▶ Křeče
 - ▶ Koma
 - ▶ KVS
 - ▶ Dyspnea,
 - ▶ Palpitace
 - ▶ Bolesti na hrudi
 - ▶ Arytmie
 - ▶ Myok. infarkt



▶ **Získaná**

- ▶ **Hladina do 70% obvykle fatální**
 - ▶ Toxikologické databáze uvádějí jako Toxickou!
 - ▶ hladina nad 20% s klinickými projevy
 - ▶ hladina nad 30% - nejenom akrální cyanóza ale taky
 - ▶ Centrální cyanóza, promodralé sliznice teplé akra
 - ▶ silné bolesti hlavy, zmatenost, alterace vědomí.
 - ▶ Hladina nad 50%
 - ▶ Čokoládově hnědá krev – „centrální cyanóza,, diskolorace kůže - bledlost
 - ▶ švestkově modrá cyanóza
 - ▶ Bezvědomí,
 - ▶ Křeče
 - ▶ mydriáza

Charakteristika toxické noxy - letální, toxická dávka, terapeutický index toxicity

- ▶ Odhadovaná letální dávka čistého dusitanu sodného do 10g
- ▶ Tox. dávka se odvíjí od hladiny methemoglobinémie.
- ▶ Co se stane po požití 100g dusitanu sodného?
- ▶ Terapeutický index laboratorně zatím nebyl stanoven.
- ▶ Terapeutický index antidota – metylénové modré se klinicky vzhledem k toxické dávce noxy – dusitanu antidotu limitně blíží 0!

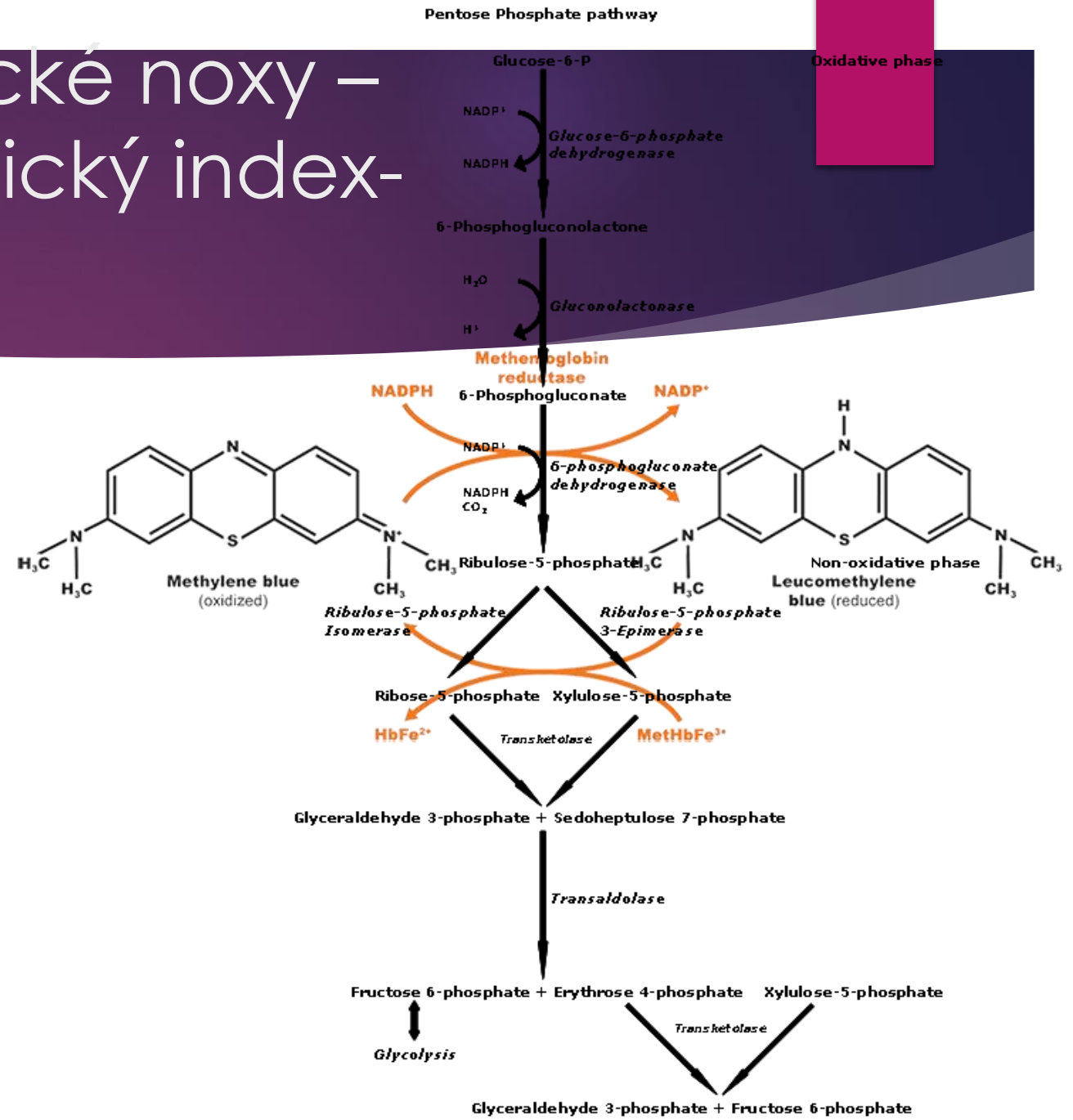
Charakteristika toxické noxy – antidota – terapeutický index- efektivita

- ▶ Antidotem je toluidinová modř-
methylthionium-chlorid(Proveblue).
 - ▶ Oxidačně-redukční činidlo, které podporuje
přeměnu methemoglobinu na hemoglobin.
 - ▶ Základní thiazinové metachromatické barvivo
s vysokou afinitou ke kyselým tkáňovým
složkám čímž barví tkáňe bohaté na DNA a
RNA a živých tkání díky metachromatickým
vlastnostem.
 - ▶ Po i.v. aplikaci se přemění na leuco-formu.
 - ▶ 2-methylthionin-1-ium;chloride;dihydrate.
 - ▶ symptomatická léčba methemoglobinémie
nad 30%
 - ▶ 1-2mg/kg tělesné hmotnosti opakovaně v
případě nedostatečné účinnosti – opakování
klinických příznaků



Charakteristika toxické noxy – antidota – terapeutický index- efektivita

- ▶ Metylenová modř působí jako donor elektronů při neenzymatické redukci methemoglobinu, je nukleofilní tj. mění se na Leucometylenovou modř.
- ▶ Tento **proces řídí** enzym – Boss agent- **NADPH methemoglobin reduktáza** - katalyzuje redukci methylenové modři na leukometylenovou modř. Tím se elektrony převedou na methemoglobin- tj. redukuje ho na hemoglobin – absolutní efektivita – při tox. dávce tlačí TI k hodnotám blízkým 0! Protiklady se přitahují 😊
- ▶ Tyto reakce jsou udržovány regenerací NADPH prostřednictvím



Vlastní pozorování - kazuistika

- ▶ 4.1 0:17, hovor TIS intoxikace dusitanem sodným, GCS 3
- ▶ Data ze záchranné služby
 - ▶ Čas výzvy 23:59, čas výjezdu 00:01, na místě 00:09.
 - ▶ Po příjezdu na místo nalezena v malém prostoru v chodbičce rodinného domku v náručí matky dvacetiletá slečna, na první pohled v hlubokém bezvědomí, hypotonická, abnormálně bledá s promodralými rty, extrémní bilaterální mydriázou a povrchoým dýcháním.
 - ▶ Dle matky přišla ze svého pokoje, dvakrát se vyzvracela a omlouvala se, že požila jed ze suicidálních pohnutek. Krátce nato zkolabovala.
- ▶ Dle matky to byl již opakovaný pokus o suicidium, noxa ale neznámá. Pomocí ambuvaku a obličkové masky prováděna podpurná ventilace a připravován transport do sanitního vozu
- ▶ Mezitím matkou přinesen Quetiapin, který by měla slečna užívat. Dle získaných anamnestických údajů slečna interně zdravá, bez známých alergií

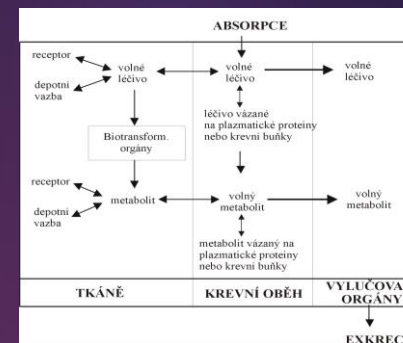
Vlastní pozorování - kazuistika

- ▶ normotermie, pokožka bez exantému, žádná viditelná zranění, glykémie 13mmol/l
- ▶ Nadále prováděna podpůrná ventilace 100% kyslíkem, vzestup SpO2 na 84%, chystána intubace a zajišťovány dva žilní vstupy G18 s předpokladem podávání Noradrenalinu.
- ▶ Po několika minutách podávání 100% kyslíku začíná pacientka vydávat nesrozumitelné zvuky a objevuje se motorický neklid, užitečný kontakt žádný.
- ▶ Podáván Plasmalyte 500ml i.v. na spád do jednoho žilního vstupu a Noradrenalin 1mg/100ml FR i.v. do druhého žilního vstupu, TK po přeměření 80/60 a po podání Propofol 120mg i.v. a SCHJl 100mg i.v. pacientka nekomplikovaně zaintubována kanylou 7,0.
- ▶ Dále UPV 100% O2. TF se drží stále kolem 85/min, SpO2 postupně stoupá na maximální hodnotu 94%, která dosažena až během transportu do cílového zdravotnického zařízení.
- ▶ Relaxace Esmeron 50mg i.v., sedace Midazolam 5mg i.v., nadále mydriáza. Příprava na zavedení nazogastrické sondy. Mezitím se podařilo rodině nalézt v dívčině pokoji skleněnou lahvičku od dusitanu sodného 100g, ve které kolem 20g zůstalo.

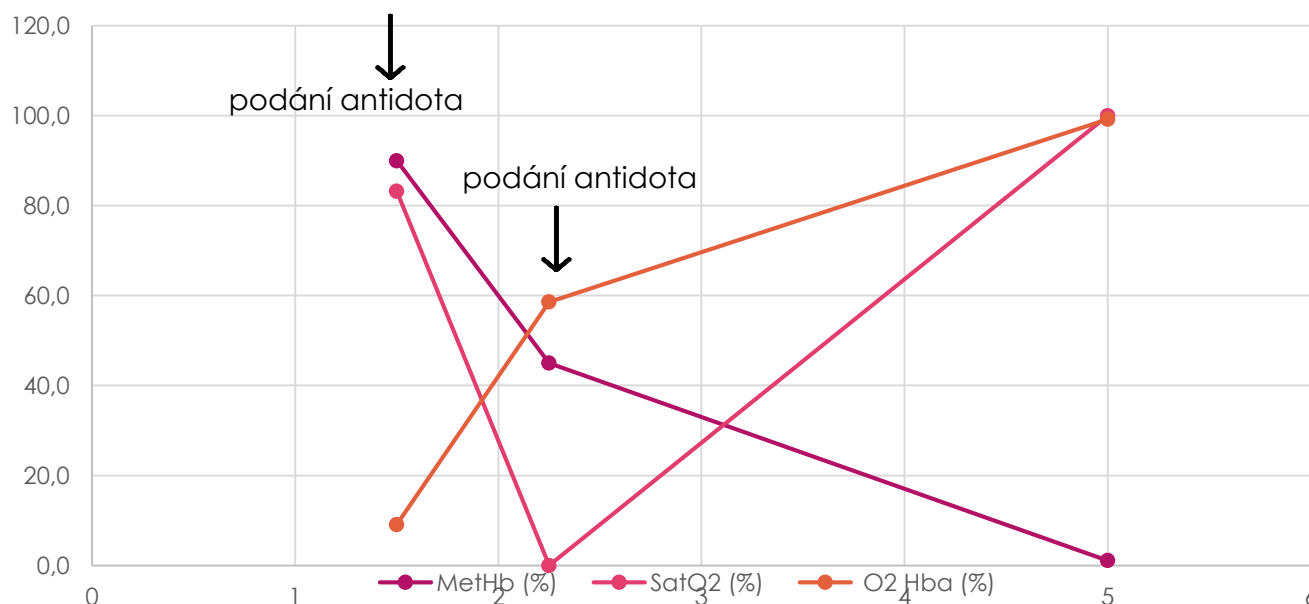
Vlastní pozorování - kazuistika

- ▶ Řidič RV volal na toxikologii, kde poskytnuty informace o vhodnosti podání živočišného uhlí a o existenci antidota metylénové modři a jeho dostupnosti na TIS-u na Bojišti.
- ▶ Cestou dispečinku hledáno ARO lůžko. Po zavedení NGS odsát žaludeční obsah na toxikologický rozbor a dále snaha provést výplach žaludku. Pak podáno 50g živočišného uhlí.
- ▶ Přes maximální snahu nezdržovat se, jsme na místě strávili 48min.
- ▶ Během transportu UPV 100% O₂, SpO₂ 94%, dýchání čisté, perzistující extrémní bledost a promodrání rtů a akrálních částí těla, TK 90/50 za podpory oběhu Noradrenalinem 1mg/20ml FR kont LD 10ml/hod i.v., AS reg, SR 85/min, celkem vykapalo kolem 1300ml krystaloidů, hypokapnie 26mmHg.
- ▶ V nemocnici 1:15. Při odtahování venózní krve na krevní testy krev nápadně tmavá, barvou srovnatelná jako podáváné živočišné uhlí.
- ▶ V 1:30 podáno 5 ampulí Proveblue.
- ▶ V 2:10 podáno dalších 5 ampulí Proveblue.

Charakteristika toxické noxy – antidota – toxikokinetika a toxikodynamika

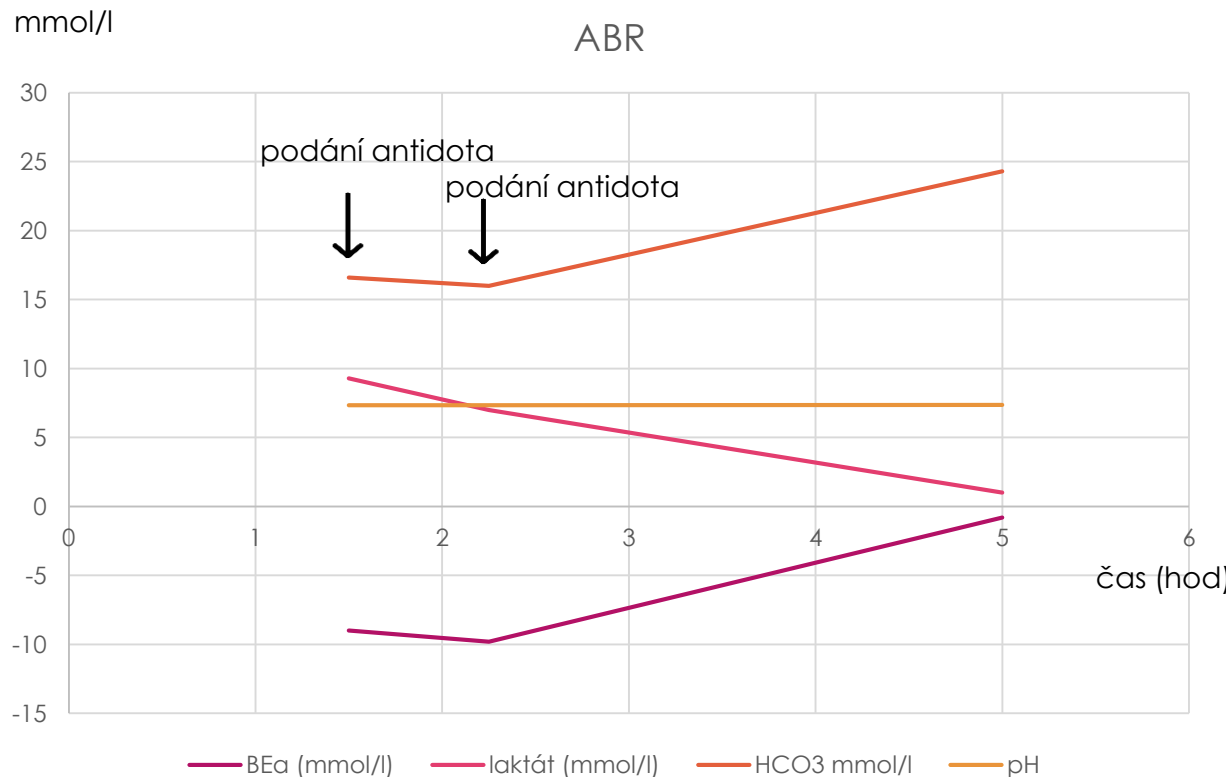


% hladiny methemoglobinu, saturace a oxygovaného hemoglobinu



- ▶ **Toxikokinetika methemoglobinémie** – Co dělá organismus s dusitanem sodným – methb 90% po 8x překročené letální dávce – princip ADME
 - ▶ Základní toxikokinetické parametry
 - ▶ Vstupně **90%**, po podání antidota se hodnota snížila na **45%**, tj. v průběhu 45 minut.
 - ▶ Po podání druhé dávky antidota se hodnota methb snížila na 1,1% tj. 2h od podání první dávky antidota.
 - ▶ Vstupně O₂HbA **9,1%**, v průběhu 45minut od podání antidota **58,6%**!
 - ▶ Po podání druhé dávky antidota se hodnota O₂Hb zvýšila na 99,2% tj. za 2h od podání první dávky antidota.
 - ▶ (pO₂a 73 Kpa.)
- ▶ **Toxikodynamika:** co dělá dusitan s organismem – methemoglobinémií 90%...

Charakteristika toxické noxy – antidota – terapeutický index efektivity – toxikokinetika a toxikodynamika



▶ Toxikokinetické parametry intoxikace

- ▶ base excess, pH, laktát, bikarbonát
- ▶ Antidotem je toluidinová modř (Proveblue)
 - ▶ Hladina base excess vstupně **-9mmol/l** za 45m od podání antidota relativně stabilní tj. **-9,8mmol/l**. Za 2 od podání první dávky antidota pomalu stoupá k hodnotě **-0,8mmol/l**.
 - ▶ pH rel. stabilní celou dobu tj. cca 7,3, pCO₂a 4,02-4,77Kpa
 - ▶ Laktát vstupně **9,3mmol/l**, po podání antidota za 45minut **7mmol/l**
 - ▶ Laktát po podání 2 dávky antidota **1mmol/l**. Za 2h od 1. dávky antidota.
 - ▶ Bikarbonát byl vstupně 16,6mmol/l, za 45m od první dávky antidota 16 mmol /l a za 2h od podání 2 dávky antidota 24,3mmol/l.

Charakteristika toxické noxy – antidota – terapeutický index efektivity

- ▶ Byla prokázána jasná účinnost antidota – metylénové modré
- ▶ Laktát jako konečný produkt anaerobního metabolismu se měří přímo point-of-care analyzátozem. Astrup- rovnovážná potenciometrie.
- ▶ Base excess je určen použitím hodnot CO_2 , pH a serového bikarbonátu a reprezentuje koncentraci titrované báse minus koncentraci titrované kyseliny, potřebné k normalizaci pH litru krve za fyziologických podmínek.
- ▶ Je zajímavé, že pH zůstalo relativně stabilní – oscilovalo mezi hodnotami 7,33-7,37
- ▶ Nízký base excess reprezentuje přítomnost neměřitelných aniontů. U akutního traumatu, primárním neměřitelným aniontem je pochopitelně laktát.
- ▶ Base excess je proto nepříjemný, náhradní marker (surrogate marker) metabolické acidózy. Jedná se o významný cílový bod akutního traumatu reflektující jak se pacient „cítí,, .
- ▶ Bikarbonát je pufrem pro serového H^+ , který se objevují jako produkt anaerobního metabolismu.

Charakteristika toxické noxy – antidota – terapeutický index efektivity

- ▶ Při zhoršení metabolické acidózy, hodnota bikarbonátu klesá.
- ▶ Hladina bikarbonátu a base excessu silně koreluje, jsou v našem případě jasným důkazem absolutní účinnosti podaného antidota.
- ▶ Oxid uhličitý (CO_2) je odpadní produkt metabolických drah, který je transportován do plic a vydechován. Část se rozpouští v krvi a tvoří tak hydrogenuhličitanový pufr ($\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$, který je regulován respiračním systémem (HCO_3^-) i metabolickým (H_2CO_3). Koncentrace CO_2 a H_2CO_3 je přímo úměrná parciálnímu tlaku oxidu uhličitého (pCO_2).
- ▶ Vyšetření pCO_2 patří mezi základní složky AB metabolismu a je ukazatelem alveolární ventilace. Vliv na jeho hodnotu má i teplota.
- ▶ Je zajímavé, že pH zůstalo relativně stabilní – oscilovalo mezi hodnotami 7,33-7,37
- ▶ Nízký base excess reprezentuje přítomnost neměřitelných aniontů. U akutního traumatu, primárním neměřitelným aniontem je pochopitelně laktát.
- ▶ Base excess je proto nepříjemný, náhradní marker (surrogate marker) metabolické acidózy. Jedná se o významný cílový bod akutního traumatu reflektující jak se pacient „cítí,, .
- ▶ Bikarbonát je pufr pro sérové H^+ , které se objevují jako produkt anaerobního metabolismu.

Indikace podání antidota, léčba

- ▶ První pomoc
 - ▶ Výplach
 - ▶ Aktivní uhlí
 - ▶ Antidotum
 - ▶ Methb nad 30%, jasné klinické projevy
 - ▶ i.v. aplikace – v extrémním případě opakovaná
- ▶ První pomoc v terénu přednemocniční neodkladné péče (PNP)- záchranné služby
 - ▶ Účinnost UPV, výplachu, antidota
 - ▶ Zachránili pacientce život
- ▶ Osud pacienta v terénu akutní péče (nemocniční).
 - ▶ 10 ampulí antidota, rozděleno do 2 dávek.

Osud pacienta v terénu akutní péče nemocniční přístup

- ▶ Závisí na dostupnosti antidota, vybavenosti ZZ
- ▶ Důležitá je správná interpretace lab. výsledků a zhodnocení klinické závažnosti intoxikace – role TIS, přístupu lékaře.
- ▶ Evaluace výsledku a další postup v terénu nemocniční péče
 - ▶ plánovaná péče,
 - ▶ diagnostická péče
 - ▶ dispenzární péče
 - ▶ léčebná péče
 - ▶ posudková péče ... (LRP, OP, Pal.P, LP a KFP)

Závěry, postřehy, doporučení.

- ▶ Methemoglobinémie může být fatální
- ▶ Existuje efektivní antidum
 - ▶ Klíčem k správné indikaci je odhad TI in situ
- ▶ Když se podá toxická dávka antidota, běžným nežádoucím účinkem je zelený moč a celotělový exantém
- ▶ Pacientce zmizeli bolesti kolene po předchozích rupturách menisku
- ▶ Pacientka zase hraje na klavír a píše básně.
 - ▶ Připravila si TIS černý -dočetla se o taxinu.
 - ▶ **Důležitý je faktor sociálních sítí!!!!**





Děkuji Vám za pozornost

PharmDr. Andrej Uličný
Farmaceut, toxikolog
Klinika pracovního lékařství
Toxikologické informační středisko
VFN a 1.lf UK v Praze
Na Bojišti 1, 12000 Praha 2