

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ
ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ**

ΥΦΑΝΤΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2018

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ
ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ**

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ
ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ**

ΥΦΑΝΤΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗΣ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2018

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καθηγητής Γ. ΦΙΛΑΝΤΙΣΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)

Καθηγητής Π. ΜΥΡΙΑΝΘΕΥΣ

Επ. Καθηγητής Θ. ΚΑΤΣΟΥΛΑΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία και τα συμπεράσματά της σε οποιαδήποτε μορφή αποτελούν συνιδιοκτησία του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και του φοιτητή. Οι προαναφερόμενοι διατηρούν το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής (τμηματικά ή συνολικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να αναφέρεται ο τίτλος, ο συγγραφέας, ο επιβλέπων καθηγητής και το εν λόγω τμήμα του ΕΚΠΑ.

Η έγκριση της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας από το Τμήμα Νοσηλευτικής δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του τμήματος.

Η υποφαινόμενη δηλώνω υπεύθυνα ότι η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία είναι εξ' ολοκλήρου δικό μου έργο και συγγράφηκε ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών του Τμήματος Νοσηλευτικής. Δηλώνω υπεύθυνα ότι κατά την συγγραφή ακολούθησα την πρέπουσα ακαδημαϊκή δεοντολογία αποφυγής λογοκλοπής. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Υπογραφή

Αικατερίνη Υφαντή

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά:

- τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Φιλντίση Γεώργιο για την πολύτιμη καθοδήγησή του καθ'όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.
- το Κέντρο Δηλητηριάσεων για την πρόσβαση που μου παρείχε στις καταγεγραμμένες κλήσεις-περιστατικά και ιδιαίτερος τη Δντρια κ. Πολυξένη Νέου, για τη συνολική συμβολή της κατά τη συλλογή πληροφοριών.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|---|----|
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... | 8 |
| 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 9 |
| 1.1 ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΙΣ..... | 11 |
| 1.1.1 Ορισμός-Είδη..... | 11 |
| 1.1.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία..... | 12 |
| 1.1.3 Κέντρα Δηλητηριάσεων..... | 16 |
| 1.1.4 Πρόληψη..... | 17 |
| 1.1.5 Διάγνωση..... | 19 |
| 1.2 ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ..... | 23 |
| 1.2.1 Επείγουσα Αντιμετώπιση..... | 23 |
| 1.2.2 Απομάκρυνση Τοξικής Ουσίας..... | 24 |
| 1.2.3 Παρακολούθηση Ασθενούς..... | 27 |
| 1.3 ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΤΟΞΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΜΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ..... | 29 |
| 1.3.1 Ιστορική Αναδρομή..... | 29 |
| 1.3.2 Ενδείξεις-Κριτήρια Αιμοκάθαρσης..... | 31 |
| 1.3.3 Μέθοδοι Εξωνεφρικής Κάθαρσης..... | 37 |
| 1.3.4 Επιπλοκές..... | 43 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... | 44 |
| 2. ΣΚΟΠΟΣ..... | 45 |
| 3. ΜΕΘΟΔΟΣ..... | 45 |
| 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ..... | 47 |
| 4.1 Συχνότητα Αιμοκαθάρσεων σε Δηλητηριάσεις..... | 47 |
| 4.2 Αιμοκάθαρση σε Επιλεγμένους Τοξικούς Παράγοντες..... | 50 |
| 4.2.1 Ακεταμινοφαίνη..... | 50 |
| 4.2.2 Αλκοόλες..... | 55 |
| 4.2.3 Αντιεπιληπτικά..... | 57 |

| | |
|--------------------------------|-----|
| 4.2.4 Ασπιρίνη-Σαλυκιλικά..... | 62 |
| 4.2.5. Βαρβιτουρικά..... | 70 |
| 4.2.6. Θεοφυλλίνη..... | 73 |
| 4.2.7 Λίθιο..... | 77 |
| 4.2.8 Μανιτάρια..... | 80 |
| 4.2.9 Μετφορμίνη..... | 81 |
| 4.2.10 Παρακουάτ..... | 84 |
| 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ..... | 86 |
| 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... | 92 |
| 7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... | 93 |
| 8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | 102 |
| 9. ABSTRACT..... | 104 |

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι δηλητηριάσεις αποτελούν συνήθεις επείγουσες καταστάσεις με δυσμενείς επιπτώσεις στον ανθρώπινο οργανισμό όταν δεν αντιμετωπιστούν άμεσα και σωστά. Αποτελούν προνόμιο κυρίως των αναπτυσσόμενων χωρών, γεγονός που αποδίδεται στην πληθώρα των δηλητηρίων που κυκλοφορούν και χρησιμοποιούνται καθημερινά από τον άνθρωπο.¹ Το Εθνικό Κέντρο Δηλητηριάσεων των ΗΠΑ κατέγραψε 2,5 εκατομμύρια τοξικές εκθέσεις το 2010, 5% των οποίων εισήχθησαν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας,² ενώ σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) το 2012 απεβίωσαν από ατυχηματική δηλητηρίαση 193.460 άνθρωποι παγκοσμίως.³

Φυσικές ή τεχνολογικές καταστροφές μπορεί να οδηγήσουν σε απελευθέρωση τοξικών χημικών ουσιών βλάπτοντας μεγάλο αριθμό ανθρώπων. Το 2003 στο Gaoqiao της Κίνας εξερράγη μια φυσική πηγή τοξικού αερίου οδηγώντας στο θάνατο περισσότερα από 240 άτομα. Άλλοι 9,000 περίπου άνθρωποι νοσηλεύτηκαν, ενώ 64,000 αναγκάστηκαν να εγκαταλείψουν την περιοχή. Η δηλητηρίαση μπορεί να είναι έμμεση συνέπεια μιας καταστροφής. Μετά την επέλαση του τυφώνα Κατρίνα στη Ν.Ορλεάνη το 2005, σημειώθηκε μεγάλος αριθμός δηλητηριάσεων από μονοξειδίο του άνθρακα λόγω της λανθασμένης χρήσης των φορητών πηγών ενέργειας γκαζιού. Μαζικές δηλητηριάσεις παρατηρούνται και μετά από κατανάλωση μεθανόλης, χημικής ουσίας που ανιχνεύεται σε νοθευμένα ποτά. Το 2005 στην Τουρκία 21 άνθρωποι έχασαν τη ζωή τους πίνοντας νοθευμένη ρακή και το 2006 στη Νικαράγουα άλλοι 44 πίνοντας νοθευμένο λικέρ.³

Οι δηλητηριάσεις αφορούν όλες τις ηλικιακές ομάδες, με μεγαλύτερη συχνότητα στα παιδιά, ενώ συνηθέστερες είναι οι δηλητηριάσεις από φάρμακα, είδη οικιακής ή επαγγελματικής χρήσης που πραγματοποιούνται στο σπίτι, στο χώρο εργασίας ή στην ύπαιθρο. Οι ουσίες αυτές μπορεί να εισέλθουν στον οργανισμό, τυχαία ή σκόπιμα, μέσω της πεπτικής, αναπνευστικής και παρεντερικής οδού ή μέσω απορρόφησης από το δέρμα, τους οφθαλμούς, τους βλεννογόνους.

Η καταγραφή των περιστατικών και η παροχή οδηγιών αντιμετώπισης πραγματοποιείται στα Κέντρα Δηλητηριάσεων κάθε χώρας. Βασικό αντικείμενο λειτουργίας τους είναι η παροχή πληροφοριών και κατευθυντήριων οδηγιών στους

ιατρούς, τα νοσοκομεία και το κοινό μετά τη λήψη ιστορικού και την εκτίμηση των συμπτωμάτων και της επικινδυνότητας της ληφθείσας ουσίας στη συγκεκριμένη δόση.¹ Ένα μεγάλο ποσοστό των κλήσεων παραπέμπεται σε Μονάδες Υγείας για παρακολούθηση και θεραπεία. Εκεί υποστηρίζονται οι βασικές λειτουργίες και παρέχονται Πρώτες Βοήθειες για ταχεία απομάκρυνση και εξουδετέρωση του δηλητηρίου. Η πλύση στομάχου, η χορήγηση ενεργού άνθρακα, η αλκαλοποίηση των ούρων, η χορήγηση αντιδότου και η αιμοκάθαρση είναι οι κυριότερες μέθοδοι απομάκρυνσης-εξουδετέρωσης της τοξικής ουσίας και επιλέγονται με συγκεκριμένα κριτήρια που αφορούν το είδος και την ποσότητα της ληφθείσας ουσίας, το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε, την κλινική εικόνα του ασθενή κ.α.⁴

Η διενέργεια εξωνεφρικής κάθαρσης για την αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων εμφανίζεται για πρώτη φορά στις αρχές του 20^{ου} αιώνα. Πρόκειται για παρεμβατική διαδικασία, με ένδειξη σε περιπτώσεις σοβαρής δηλητηρίασης από συγκεκριμένες ουσίες, τις οποίες μπορεί να απομακρύνει σε σημαντικό βαθμό, λαβαίνοντας πάντα υπόψη και τους παράγοντες κινδύνου, τις πιθανές επιπλοκές, το κόστος κλπ. Η βελτίωση στην προσβασιμότητα και στην ασφάλεια των τεχνικών αιμοκάθαρσης οδήγησε στην αύξηση της χρήσης της, ενώ η τεχνολογική πρόοδος των μεμβρανών και των μεθόδων στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της.⁵

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης αποτελεί η καταγραφή της συχνότητας ένδειξης και διενέργειας αιμοκάθαρσης σε περιπτώσεις δηλητηριάσεων στην Ελλάδα και η μελέτη των κριτηρίων, των μεθόδων και της αποτελεσματικότητάς της με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία.

1.1 ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΙΣ

1.1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΕΙΔΗ

Δηλητηρίαση είναι η κατάσταση κατά την οποία ο οργανισμός εκτίθεται σε κάποια χημική ουσία που επηρεάζει δυσμενώς τη λειτουργία του. Οι τοξικές αυτές ουσίες μπορεί να αναστείλουν ή να τροποποιήσουν τη φυσιολογική κυτταρική λειτουργία, να μεταβάλλουν τη λειτουργία των διαφόρων οργάνων και συστημάτων και να παρεμποδίσουν την πρόσληψη, τη μεταφορά ή τη χρήση ενεργειακών υποστρωμάτων προκαλώντας, κάποιες φορές, ασύμβατες με τη ζωή βλάβες.¹

Θεωρητικά όλες οι χημικές ουσίες μπορεί να μετατραπούν σε δηλητήρια εάν εισέλθουν στον οργανισμό σε αυξημένη δόση. Οι ουσίες αυτές μπορεί να προκαλέσουν τοπικά ή γενικά προβλήματα στον οργανισμό. Τοπικά εκδηλώνονται βλάβες χημικού εγκαύματος στα σημεία επαφής του δηλητηρίου με το σώμα, όπως είναι τα βαριά εγκαύματα στα χείλη, στο στόμα, στον οισοφάγο και στο στομάχι, τα οποία προκαλούνται από καυστικά δηλητήρια, με αποτέλεσμα την εκδήλωση πολύ έντονου πόνου. Άλλα δηλητήρια προκαλούν έντονο τοπικό ερεθισμό, όπως ο έμμετος και η διάρροια κατά την κατάποση ουσιών ή η δύσπνοια και ο βήχας κατά την εισπνοή δηλητηριωδών αερίων. Οι σοβαρότερες, όμως, βλάβες είναι γενικές επηρεάζοντας ολόκληρο τον ανθρώπινο οργανισμό. Κάποια δηλητήρια προκαλούν εκδηλώσεις ασφυξίας, καθώς εκτοπίζουν το οξυγόνο από το αίμα ή παρεμποδίζουν τη μεταφορά του στα κύτταρα, ενώ άλλα δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, παρεμποδίζοντας ζωτικές λειτουργίες, όπως είναι της αναπνοής και της κυκλοφορίας. Τα συμπτώματα και τα σημεία που εμφανίζει ο πάσχων ποικίλλουν και εξαρτώνται από τη φύση και τον τρόπο εισόδου του δηλητηρίου στον οργανισμό.¹

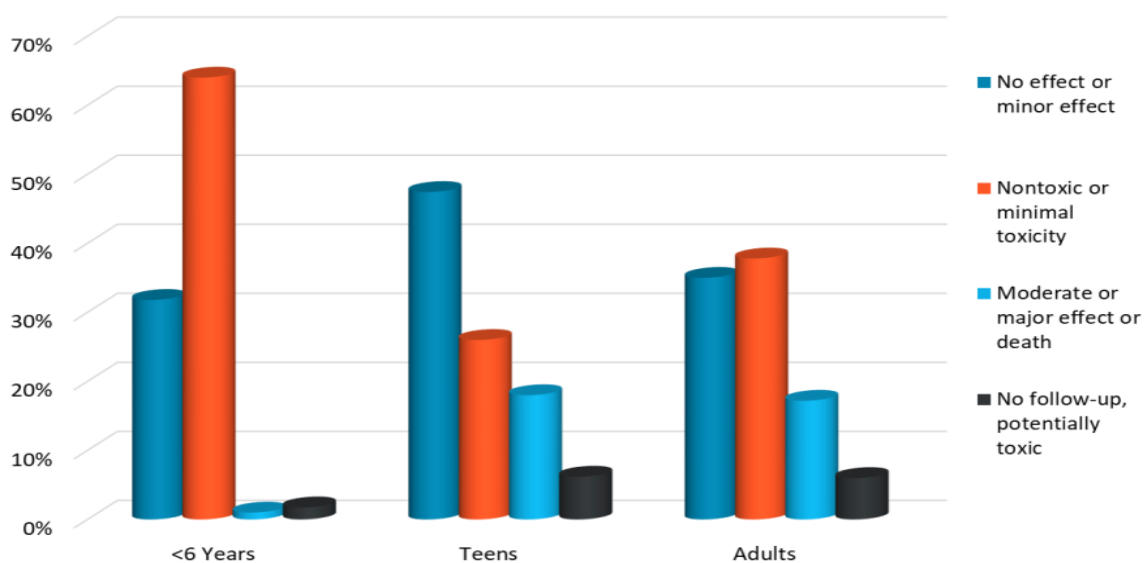
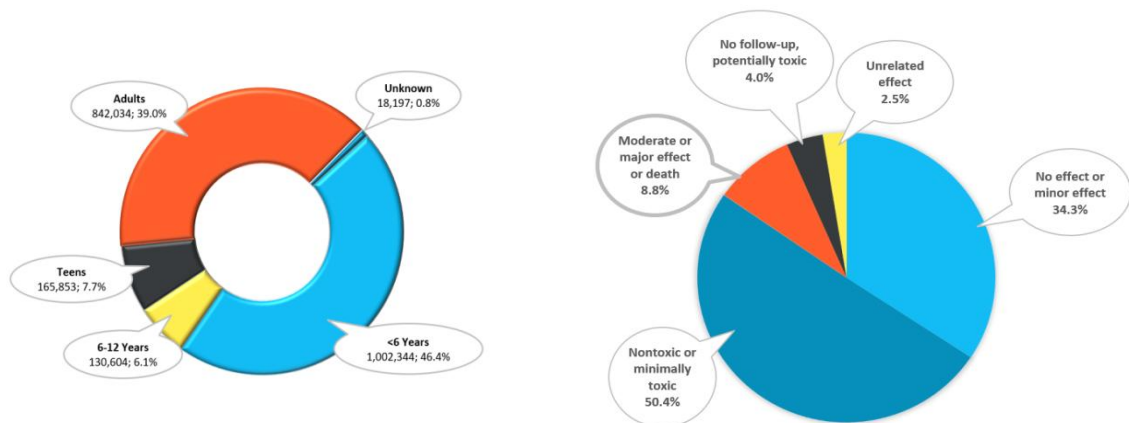
Οι δηλητηριάσεις συνήθως ταξινομούνται ανάλογα με την αιτία-τοξική ουσία. Οι περισσότερες οφείλονται σε λήψη φαρμάκων (40%) και κυρίως αναλγητικών, αντιπυρετικών, ηρεμιστικών-αγχολυτικών, ναρκωτικών κ.α. Αρκετά συχνές είναι και οι εκθέσεις σε ουσίες οικιακής χρήσης (25%), όπως τα απορρυπαντικά και τα καθαριστικά αλλά και σε καλλυντικά και σπανιότερες σε γεωργικά φάρμακα, φυτά και κυρίως μανιτάρια. Τέλος καταγράφονται δηλητηριάσεις από δήγματα ζώων όπως τα φίδια ή από λήψη διαφόρων άλλων ουσιών όπως η νικοτίνη και η αιθυλική αλκοόλη.⁶

Μια άλλη ταξινόμηση αναφέρεται στην οδό λήψης ή επίδρασης των ουσιών. Περισσότερο συχνές είναι οι από του στόματος δηλητηριάσεις (83%), λιγότερο οι αναπνευστικές (6,7%), ενώ σπάνιες είναι οι εκθέσεις μέσω του δέρματος, των οφθαλμών ή παρεντερικώς. Η τελευταία ταξινόμηση αφορά την αιτία της έκθεσης στην τοξική ουσία με συχνότερη κατηγορία την ατυχηματική δηλητηρίαση (82%). Δεύτερη σε συχνότητα είναι η απόπειρα αυτοκτονίας (14,5%), ενώ σπανιότερη είναι η επαγγελματική έκθεση, η κατάχρηση ουσιών και η λανθασμένη χορήγηση φαρμάκων.⁷

1.1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) το 2012 καταγράφησαν 193.460 θάνατοι από ατυχηματική δηλητηρίαση. Από αυτούς το 84% συνέβησαν σε υποανάπτυκτες ή αναπτυσσόμενες χώρες. Την ίδια χρονιά ακούσιες δηλητηριάσεις προκάλεσαν απώλεια μεγαλύτερη των 10,7 εκατομμυρίων ετών υγιούς ζωής (Disability Adjusted Life Years, DALYs). Ένας μεγάλος αριθμός δηλητηριάσεων εκτιμάται πως οφείλεται σε απόπειρα αυτοκτονίας. Η σκόπιμη κατάποση φυτοφαρμάκων προκαλεί 370.000 θανάτους το χρόνο. Μεγάλος είναι και ο αριθμός των δηγμάτων από φίδια (5 εκατομ./χρόνο), τα οποία προκαλούν 2,5 εκατομ. δηλητηριάσεις, 100.000 θανάτους και τριπλάσιους ακρωτηριασμούς ή άλλου είδους αναπηρίες κάθε χρόνο.³

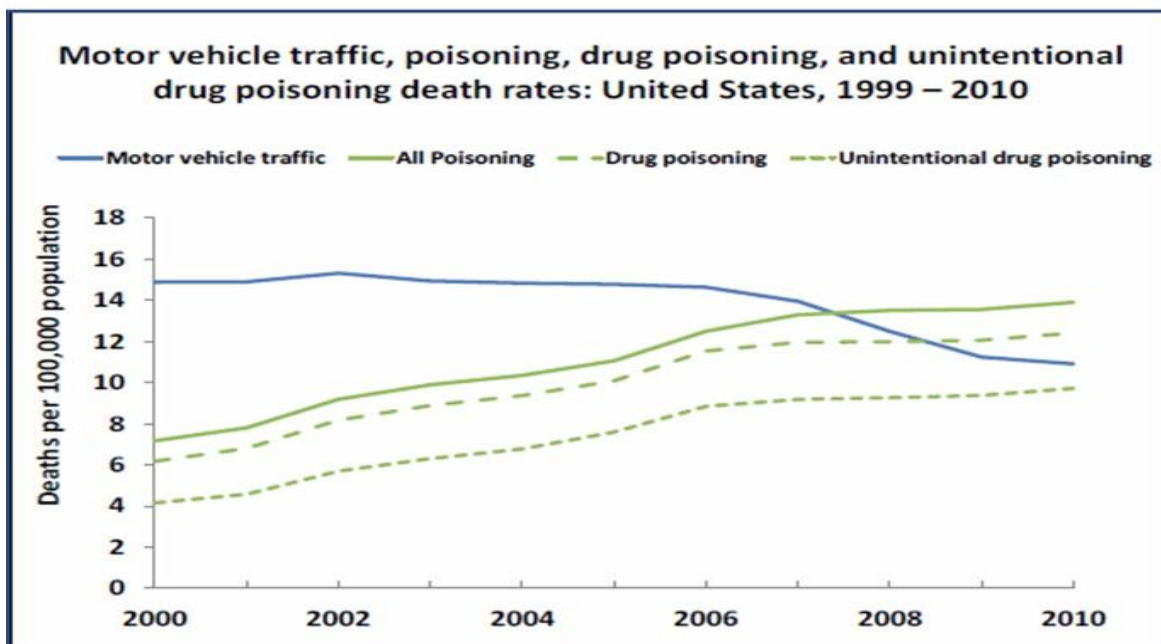
Στις Η.Π.Α. κατά το έτος 2016 τα Κέντρα Δηλητηριάσεων (U.S. Poison Control Centers) κατέγραψαν 2,159 εκατομ. ανθρώπινες εκθέσεις σε δηλητήρια με συχνότητα εμφάνισης 1 έκθεση/14,6sec. Η επίπτωση των δηλητηριάσεων ήταν 6,6 εκθέσεις/1000 άτομα του γενικού πληθυσμού, ενώ σε παιδιά κάτω των 6 ετών ήταν 41,3 εκθέσεις/1000 παιδιά. Σε παιδιά 1-2 ετών η επίπτωση έφτανε το 80 εκθέσεις/1000 παιδιά ενώ σε ηλικίες μεγαλύτερες των 50 ετών ήταν μόλις 2,56 εκθέσεις/1000 άτομα. Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων του USPPCC η πλειοψηφία των περιστατικών (46,4%) αφορούσαν παιδιά κάτω των 6 ετών αλλά οι δηλητηριάσεις των εφήβων και των ενηλίκων ήταν μεγαλύτερης βαρύτητας. (Εικόνα 1)



Εικόνα 1. Κατανομή των δηλητηριάσεων με βάση την ηλικία και τη βαρύτητα⁸

Το 77,8% του συνόλου των δηλητηριάσεων της ίδιας χρονιάς ήταν ατυχηματικές (99,4% στα παιδιά <6 ετών), το 18,1% ήταν σκόπιμες ενώ το 2,5% παρενέργειες. Οι ουσίες που ενοχοποιήθηκαν στα παιδιά ήταν καλλυντικά (13,3%), καθαριστικά (11,1%) και από φάρμακα τα αναλγητικά (9,2%). Στους ενήλικες ήταν πιο συχνές οι φαρμακευτικές δηλητηριάσεις με συχνότερες τη λήψη αυξημένης δόσης αναλγητικών (11,6%), υπνωτικών/ναρκωτικών/αντιψυχωτικών (10,1%) και αντικαταθλιπτικών (7%). Οι περισσότεροι θάνατοι από δηλητηρίαση στην παιδική ηλικία προκλήθηκαν από εισπνοή τοξικών αερίων (18,5%) και από ακούσια λήψη αναλγητικών (17,5%), ενώ στους ενήλικες από εκούσια λήψη φαρμάκων. Το 2012 οι θάνατοι από φαρμακευτική δηλητηρίαση στις Η.Π.Α. (41.502) ήταν στην πρώτη θέση ατυχηματικών θανάτων από την τρίτη θέση που

κατείχε μέχρι το 2009 μετά τους θανάτους από τροχαία και πυροβόλα όπλα. Η θνησιμότητα των φαρμακευτικών δηλητηριάσεων από το 1979 έως το 2012 αυξήθηκε από 3 σε 13,1 θανάτους/100.000 άτομα, ενώ οι θάνατοι από τις άλλες 2 αιτίες μειώθηκαν σημαντικά.⁸ (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Διάγραμμα σύγκρισης θνησιμότητας από δηλητηριάσεις και τροχαία 2000-2010⁸

Στην Ελλάδα το 2015 το Κέντρο Δηλητηριάσεων κατέγραψε 31.018 κλήσεις εκ των οποίων οι 27.963 αφορούσαν περιστατικά δηλητηριάσεων. Το 40,8% των κλήσεων ήταν από το νομό Αττικής, το 53,7% ήταν κλήσεις από το κοινό ενώ οι υπόλοιπες ήταν από υγειονομικές μονάδες, ιατρεία, φαρμακεία κλπ. Νοσοκομειακή φροντίδα παρέχεται περίπου στο 35-40% των περιστατικών ενώ τα υπόλοιπα αντιμετωπίζονται στο σπίτι με οδηγίες του κέντρου. Όπως και στο εξωτερικό, η πλέον ευαίσθητη για δηλητηριάσεις ηλικιακή ομάδα είναι αυτή των 1-5 ετών λόγω άγνοιας, περιέργειας και ελειμματικής προσοχής από τους κηδεμόνες. Αυξημένη είναι και η συχνότητα δηλητηριάσεων σε ηλικίες 30-50 έτη κυρίως λόγω απόπειρας αυτοκτονίας. Τα φάρμακα που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι ηρεμιστικά, υπνωτικά, αντιψυχωτικά, νευροληπτικά και αναλγητικά-αντιφλεγμονώδη (8.326 περιστατικά), ενώ από είδη οικιακής χρήσεως τα απορρυπαντικά, καθαριστικά, λευκαντικά αλλά και καλλυντικά όπως αφρόλουτρα, σαμπουάν κλπ (5.826 περιστατικά) (Πίνακας 1,2)

Πίνακας 1. Δηλητηριάσεις από φάρμακα⁷

| Φάρμακα | Αρ.περιπτώσεων |
|--|-----------------------|
| Ηρεμιστικά – Υπνωτικά | 1.035 |
| Ψυχοφάρμακα-Νευροληπτικά άλλα | 540 |
| Παρακεταμόλη | 857 |
| Ασπιρίνη | 136 |
| Μεφεναμικό οξύ - Ponstan | 152 |
| Αντιφλεγμονώδη άλλα | 583 |
| Αλοιφές – κρέμες φαρμακευτικές | 592 |
| Αντιβιοτικά | 585 |
| Καρδιαγγειακά | 421 |
| Αντισηπτικά | 360 |
| Ορμόνες | 346 |
| Αντιϊσταμινικά-Αντιαλλεργικά | 326 |
| Βρογχοδιασταλτικά | 274 |
| Αντιεπιληπτικά | 201 |
| Αντιβηχικά – Βλεννορρυθμιστικά..... | 171 |
| Αποσυμφορητικά | 133 |
| Γαστροπροστατευτικά | 128 |
| Σίδηρος | 121 |
| Ναρκωτικά –Έκσταση – Αμφεταμίνες | 79 |
| Διάφορα..... | 1.286 |
| Σύνολο | 8.326 |

Πίνακας 2. Δηλητηριάσεις από είδη οικιακής χρήσης⁷

| Είδος | Αρ.περιπτώσεων |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Απορρυπαντικά | 1.525 |
| Καθαριστικά | 1.184 |
| Λευκαντικά (κατάποση) | 1.074 |
| Λευκαντικά + Οξέα (εισπνοή) | 249 |
| Υδράργυρος θερμομέτρου | 680 |
| Πετρελαιοειδή | 460 |
| Μπαταρίες | 193 |
| Κόλλες | 163 |
| Αποφρακτικά νεροχυτών | 84 |
| Αποσμητικά χώρου | 76 |
| Ναφθαλίνη | 33 |
| Φωτιστικά έλαια – lamp oil | 22 |
| Διάφορα | 83 |
| Σύνολο | 5.826 |

Λιγότερες αλλά πιο σοβαρές ήταν οι δηλητηριάσεις από γεωργικά φάρμακα (1.943 περιστατικά) με συνηθέστερα τα εντομοκτόνα και τα ποντικοφάρμακα. Επίσης, σημειώθηκαν 409 δηλητηριάσεις από κατανάλωση φυτών και κυρίως μανιταριών, 511 από δῆγματα ζώων (φίδια), ενώ τα υπόλοιπα 4.616 περιστατικά οφείλονται σε κατανάλωση άλλων ουσιών όπως η νικοτίνη και η αιθυλική αλκοόλη. Το 82,3% των επεισοδίων οφειλόταν σε ατύχημα, το 14,5% σε απόπειρα αυτοκτονίας, ενώ πολύ μικρότερα ήταν τα ποσοστά της κατάχρησης ουσιών, της επαγγελματικής έκθεσης ή της λανθασμένης χορήγησης φαρμάκων. Οι απόπειρες αυτοκτονίας αφορούν κυρίως εφήβους, νέους ενήλικες και άτομα 3^{ης} ηλικίας, οι οποίοι καταναλώνουν ηρεμιστικά, αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά, ψυχοτρόπα, παυσίπονα, αντιφλεγμονώδη, αντιβιοτικά, γεωργικά φάρμακα ή άλλες χημικές ουσίες όπως η χλωρίνη.⁷

1.1.3 ΚΕΝΤΡΑ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ

Τα Κέντρα Δηλητηριάσεων κατέχουν νευραλγικό ρόλο στην πρόληψη, διάγνωση και αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων. Κύριος ρόλος τους είναι η παροχή πληροφοριών και οδηγιών στους γιατρούς, τα νοσοκομεία και το κοινό σε περιπτώσεις τοξικής έκθεσης σε χημικές ουσίες όπως φάρμακα, φυσικές τοξίνες, φυτοφάρμακα, βιομηχανικά προϊόντα κλπ. Τα κέντρα αυτά πρέπει να είναι στελεχωμένα με ιατρούς ειδικούς στην αντιμετώπιση θυμάτων δηλητηρίασης και να διαθέτουν υλικό αναφοράς και βάση δεδομένων με πληροφορίες για κάθε τοξική ουσία. Οι πληροφορίες αυτές είναι χρήσιμες για την έγκαιρη αναγνώριση των τοξικών κινδύνων αλλά και για τη λήψη προληπτικών μέτρων. Ο σχεδιασμός προληπτικής πολιτικής βασίζεται σε μελέτες που διενεργούνται στα κέντρα αυτά με τη βοήθεια της καταγραφής των περιστατικών και της στατιστικής τους ανάλυσης. Κάποια από τα Κέντρα Δηλητηρίασης διαθέτουν εργαστήρια τοξικολογικής ανάλυσης και κλινικές θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η σωστή συνεργασία μεταξύ των ιατρών που ασχολούνται με την επείγουσα και προνοσοκομειακή ιατρική και των Κέντρων Δηλητηριάσεων συμβάλλει στη σωστή διάγνωση και θεραπεία καθώς και στην ελάττωση του κόστους και της περιττής νοσηλείας σε νοσοκομείο.^{3,9}

Στην Ελλάδα λειτουργεί από το 1975 ένα μόνο Κέντρο Δηλητηριάσεων, το οποίο καλύπτει όλη τη χώρα επί 24ώρου βάσεως και στεγάζεται στο Νοσοκομείο

Παίδων «Π.Α. Κυριακού». Η πλειοψηφία των κλήσεων που δέχεται (67,11%) προέρχεται από το κοινό καθώς οι περισσότερες αφορούν περιπτώσεις απλής έκθεσης σε τοξικό παράγοντα σε χαμηλές δόσεις ή σε έκθεση σε μη τοξικό παράγοντα. Σε κάθε περίπτωση ο ρόλος του Κέντρου, μετά την επακριβή λήψη ιστορικού και την εκτίμηση των συμπτωμάτων και της επικινδυνότητας της ληφθείσας δόσης, είναι να αποφασίσει αν το εκτεθειμένο στην τοξική ουσία άτομο έχει ένδειξη παραπομπής σε μονάδα υγείας για παρακολούθηση και θεραπεία. Αν δεν αποφασισθεί μεταφορά του ασθενή σε νοσοκομείο, τότε δίνονται οδηγίες στον ασθενή ή στο περιβάλλον του για αντιμετώπιση, παρακολούθηση και αξιολόγηση μεταγενέστερων κλινικών σημείων. Με τη διαδικασία αυτή ένα μεγάλο ποσοστό των περιστατικών αντιμετωπίζονται στο σπίτι, ενώ αν υπάρχει αμφιβολία για τη ληφθείσα ουσία και δόση τότε παραπέμπονται σε γιατρό. Τα τελευταία χρόνια καταγράφονται περίπου 30.000-35.000 κλήσεις ετησίως ενώ νοσοκομειακή φροντίδα παρέχεται στο 35-40% αυτών.^{6,7}

Το Κέντρο Δηλητηριάσεων αποτελεί τμήμα αναφοράς, στο οποίο συλλέγονται και στοιχεία της κλινικής έκβασης κάθε δηλητηρίασης και ένας από τους ρόλους του είναι και η διαμόρφωση πολιτικής για πρόληψη, αντιμετώπιση και αγωγή υγείας στον τομέα των δηλητηριάσεων.⁶

1.1.4 ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρόληψη των δηλητηριάσεων είναι μια πολυπαραγοντική προσπάθεια που ξεκινά από το Κέντρο Δηλητηριάσεων σε συνεργασία με διάφορους φορείς. Στηρίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης που αφορούν:

- 1) την κυκλοφορία φαρμάκων, χημικών ουσιών και φυτοφαρμάκων, ώστε να είναι ασφαλή για τη δημόσια υγεία και να φέρουν την ειδική σήμανση και
- 2) τον τρόπο διάθεσης των ουσιών αυτών: να μη χορηγούνται φάρμακα χωρίς ιατρική συνταγή, τα φυτοφάρμακα και οι χημικές ουσίες να διατίθενται μόνο σε επαγγελματίες, η μεταφορά και διάθεσή τους στην αγορά να γίνεται με ασφαλή συσκευασία και αναγραφή του τρόπου χρήσης και των προφυλάξεων που πρέπει να λαμβάνονται.

Πολύ σημαντικός παράγοντας στην πρόληψη είναι η αγωγή υγείας του κοινού και κυρίως των επαγγελματιών και των γονέων. Όλοι οι επαγγελματίες που

έρχονται σε επαφή με τοξικές ουσίες, κυρίως στον τομέα της γεωργίας και της βιομηχανίας πρέπει να εκπαιδεύονται με ειδικά προγράμματα ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Στα προγράμματα αυτά ενημερώνονται για το πώς θα πρέπει να χειρίζονται τις τοξικές ουσίες, για τα μέτρα πρόληψης έκθεσης της ουσίας, την αποφυγή υπερκατανάλωσης ή αλόγιστης χρήσης τους αλλά και για τις ενέργειες που πρέπει να κάνουν σε περίπτωση έκθεσης.

Επειδή ένα μεγάλο ποσοστό των δηλητηριάσεων, περίπου το 50%, αφορά παιδιά ηλικίας 1-14 ετών, πολύ σημαντικός άξονας στην πρόληψη είναι η εκπαίδευση των γονέων, των δασκάλων αλλά και των ίδιων των παιδιών. Η εκπαίδευσή τους πραγματοποιείται με μαθήματα από εξειδικευμένο προσωπικό στο χώρο της σχολικής και προσχολικής αγωγής, με φυλλάδια από τις μονάδες υγείας, με διαλέξεις από τους δήμους ή τα ΜΜΕ. Θα πρέπει να δίδεται στους γονείς μια λίστα των επικίνδυνων οικιακών ουσιών, καθώς και οδηγίες για τον τρόπο αποθήκευσης και χρήσης τους, ώστε να μην είναι προσβάσιμες στα μικρά παιδιά. Στο εξωτερικό, η εκπαίδευση συμπληρώνεται με επισκέψεις επαγγελματιών υγείας στο σπίτι, με σκοπό την επισήμανση των κινδύνων στους γονείς και να την εξασφάλιση ενός ασφαλούς περιβάλλοντος για τα παιδιά.

Πιο συγκεκριμένα, οι γονείς πρέπει να ενημερώνονται να αποθηκεύουν τα φάρμακα σε σημεία απρόσιτα από τα παιδιά, να μην τα χορηγούν ποτέ χωρίς ιατρική συνταγή και να προσέχουν πάντα τη δοσολογία. Να φυλάττουν σε κλειδωμένους χώρους τα καθαριστικά, απολυμαντικά προϊόντα και τις μπαταρίες, να απομακρύνουν αλκοολούχα ποτά και τσιγάρα και ενώ τα άδεια μπουκάλια πρέπει να απορρίπτονται σε σημεία χωρίς πρόσβαση. Ιδιαίτερη προσοχή στα γεωργικά φάρμακα τα οποία είναι τοξικά ακόμα και σε ελάχιστες ποσότητες ενώ σε περίοδο ραντίσματος τα παιδιά θα πρέπει να απομακρύνονται από την περιοχή. Σε περίπτωση έκθεσης συνίσταται στους γονείς να διατηρούν την ψυχραιμία τους και να επικοινωνούν άμεσα με το κέντρο δηλητηριάσεων, δίνοντας σαφείς πληροφορίες για το είδος, την ποσότητα της ουσίας στην οποία το παιδί εκτέθηκε, την ώρα έκθεσης, το ιστορικό και την κλινική εικόνα του παιδιού. Ανάλογα με τις οδηγίες του κέντρου, παρέχονται οι πρώτες βοήθειες στο σπίτι ή το παιδί διακομίζεται σε μονάδα υγείας.

Μια άλλη κατηγορία ατόμων που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής από το περιβάλλον είναι οι ψυχιατρικοί ασθενείς και περισσότερο όσοι έχουν αυτοκτονικό ιδεασμό ή απόπειρα κατά το παρελθόν. Θα πρέπει να είναι υπό στενή ιατρική παρακολούθηση, να λαμβάνουν σωστά τη φαρμακευτική τους αγωγή, να μην έχουν πρόσβαση σε επικίνδυνες ουσίες και να μη μένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα μόνοι.^{6,10,11}

1.1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι περιπτώσεις δηλητηρίασης μπορεί να αφορούν είτε διαπιστωμένη λήψη γνωστής ουσίας είτε πιθανολογούμενη λήψη με βάση τις ενδείξεις από την κλινική εικόνα ή τις πληροφορίες που δίνονται από τον ίδιο ή τους οικείους τους. Στην περίπτωση αυτή, η σωστή διαφορική διάγνωση είναι συχνά δύσκολη λόγω διαφόρων παραγόντων, όπως το ασαφές ιστορικό, η ταυτόχρονη λήψη πολλών τοξικών ουσιών, η ύπαρξη υποκείμενης νόσου ή συνοδού τραύματος, η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και η απρόβλεπτη φαρμακοδυναμική του τοξικού παράγοντα, ο οποίος πολλές φορές είναι άγνωστος.

Γενικά, σε προνοσοκομειακό επίπεδο ή στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, η υποψία της δηλητηρίασης θα πρέπει να τίθεται σε όλους τους ασθενείς που προσέρχονται σε κωματώδη κατάσταση ή παρουσιάζουν μια οξεία πολυοργανική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς που προσέρχονται σε κώμα, πιθανολογείται ότι έχουν δηλητηρίαση με τις ακόλουθες ουσίες:

Παιδιά: ασπιρίνη, αντιισταμινικά, χάπια σιδήρου

Αλκοολικοί: οινόπνευμα

Απόπειρες αυτοκτονίας: αντικαταθλιπτικά, ηρεμιστικά

Επιληπτικοί: αντισπασμωδικά

Εργαζόμενοι σε καθαριστήρια: πετρελαιοειδή, χλωριωμένες ενώσεις

Γεωργοί: παρασιτοκτόνα

Κομβικής σημασίας είναι η έγκαιρη και σωστή κλινική εκτίμηση και η λήψη λεπτομερούς ιστορικού όσον αφορά το είδος και την ποσότητα της τοξικής ουσίας, τον τρόπο και τη διάρκεια έκθεσης καθώς και τη φύση και την εξέλιξη των συμπτωμάτων από τη στιγμή της έκθεσης και μετά. Άλλες χρήσιμες πληροφορίες αποτελούν το ιατρικό ιστορικό, με ιδιαίτερη βαρύτητα στο ψυχιατρικό και στο ιστορικό αλλεργιών, η χρόνια χρήση φαρμάκων από τον ίδιο ή το περιβάλλον του, η πιθανότητα έκθεσης σε χημικές ουσίες ή παρασιτοκτόνα, η κατανάλωση άλλων τοξικών ουσιών όπως αλκοόλ, μανιτάρια, η έκθεση σε καπνό κ.α.

Η φυσική εξέταση του ασθενή πρέπει να είναι ταχεία και συστηματική, ακολουθώντας τα ABCDE's. Πρέπει να λαμβάνονται όλα τα μέτρα προφύλαξης του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού, να αφαιρούνται όλα τα ενδύματα και να ερευνάται η τυχόν ύπαρξη σημειώματος ή υπολειμμάτων φαρμάκων. Χαρακτηριστικά σημεία και συμπτώματα από το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό, το πεπτικό και το νευρικό σύστημα θέτουν υποψία έκθεσης σε συγκεκριμένες ουσίες.

Το δέρμα εξετάζεται για κυάνωση, ερυθρότητα, υποθερμία (σαλυκιλικά, θυρεοειδικές ορμόνες, αμφεταμίνες, κοκαΐνη κ.α.), για υπερβολική εφίδρωση ή ξηρότητα, για σημεία τραυματισμού, μώλωπες ή σημεία χρόνιας χρήσης ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών. Οι κόρες εξετάζονται για το μέγεθός τους και την αντίδρασή τους στο φως, για την ύπαρξη νυσταγμού, διάσπασης βλέμματος ή δακρύρροιας, ενώ ο στοματοφάρυγγας ελέγχεται για σιελόρροια ή ξηρότητα. Η ακρόαση της καρδιάς και των πνευμόνων θα αποκαλύψει την παρουσία βρογχόσπασμου, την καρδιακή συχνότητα και το ρυθμό, ενώ η εξέταση της κοιλίας την ύπαρξη ευαισθησίας ή σύσπασης, τους εντερικούς ήχους και την πιθανή κατακράτηση ούρων. Τέλος, σημαντική είναι η πλήρης νευρολογική εξέταση, όπου ελέγχεται το επίπεδο συνείδησης, ο προσανατολισμός, ο μυϊκός τόνος, τα αντανακλαστικά, τα κρανιακά νεύρα, η ύπαρξη τρόμου, αταξίας κλπ. (Πίνακας 3)

Πίνακας 3. Συσχέτιση κλινικής εικόνας με πιθανή έκθεση

| | |
|--|---|
| Χρώμα δέρματος | Πιθανή έκθεση σε: |
| Ερυθρότητα | Αντιχολινεργικά,κυανιούχα,αιθυλ.αλκοόλη, μονοξειδίο άνθρακα κ.α. |
| Κυάνωση | Ανιλίνη, νιτροβενζόλιο, νιτρώδη |
| Ωχρότητα | Συμπαθομιμητικά, εργοταμίνη, αμφεταμίνες, ναφθαλίνη, κουκιά, χρόνια έκθεση σε μόλυβδο ή βενζίνη |
| Ίκτερος | Τετραχλωράνθρακας, χλωριωμένες ενώσεις, αρσενικό, βαρέα μέταλλα, μανιτάρια,φαινοθειαζίνες, ανιλίνη, νιτροβενζόλιο, βενζίνη |
| Υπερθερμία | Σαλυκιλικά, θυρεοειδ.ορμόνες, αμφεταμίνες, λίθιο, αναστολείς MAO, τρικυκλ. αντικαταθλιπτικά, αντισταμινικά, ατροπίνη, κοκαΐνη |
| Υποθερμία | Μορφίνη, βαρβιτουρικά, φαινοθειαζίνες, αλκοόλες |
| Καρδιαγγειακό | Πιθανή έκθεση σε: |
| Ταχυκαρδία | Θεοφυλλίνη, αμφεταμίνες, αντισταμινικά, ατροπίνη, θυρορμόνες, μανιτάρια amanita muscaria κ.α. |
| Βραδυκαρδία | Οργανοφωσφορικά, φυσοστιγμίνη, β-αδρενεργικοί αναστολείς, κλονιδίνη, οπιούχα, δακτυλίτιδα, καρβαμαζεπίνη, λίθιο |
| Κοιλιακή αρρυθμία Torsad de pointes | Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αμφεταμίνες, κοκαΐνη, συμπαθομιμητικά, δακτυλίτιδα, αλοπεριδόλη, κινίνη, κ.α. |
| Υπόταση-βραδυκαρδία | Β-αδρενεργικοί αναστολείς, κλονιδίνη, μεθυλντόπα, οπιούχα, βαρβιτουρικά,ανταγωνιστές ασβεστίου, αναστολείς χολινεστεράσης |
| Υπόταση-ταχυκαρδία | Α-αδρενεργικοί αναστολείς, β ₂ -διεγέρτες, καφεΐνη, νιτρώδη, θεοφυλλίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά |
| Υπέρταση-ταχυκαρδία | Αμφεταμίνες, κοκαΐνη, αναστολείς MAO, αντιισταμινικά, ατροπίνη, νικοτίνη, οργανοφωσφορικά |
| Υπέρταση-βραδυκαρδία | Κλονιδίνη, ορισμένοι α-αδρεν. παράγοντες, εργοταμίνη, νοραδρεναλίνη, φαινυλοπροπανολαμίνη |
| Αναπνευστικό | Πιθανή έκθεση σε: |
| Kussmaul | Σαλυκιλικά |
| Ταχύπνοια | Δινιτροφαινόλη, CO, κυανιούχα |
| Βρογχόσπασμος | Β-αδρεν.αναστολείς,αναστ.χολινεστεράσης,χλωρίνη,ερεθιστικάαέρια |
| Αναπνευστική ανεπάρκεια | Στρυχνίνη,αλλαντοτοξίνη, οργανοφωσφορικά, νικοτίνη, αλκοόλη, βαρβιτουρικά, οπιούχα, υπνωτικά, φαινοθειαζίνες |

| | |
|----------------------------|---|
| Νευρικό | Πιθανή έκθεση σε: |
| Σπασμοί | Αμφεταμίνες, κοκαΐνη, καφεΐνη, οργανοφωσφορικά, νικοτίνη, αντιϊσταμινικά, αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά, σαλυκιλικά, αλκοόλη, μεφαιναμικό οξύ κ.α. |
| Εμετοί | Οποιαδήποτε ουσία |
| Δυσκαμψία αυχένος | Στρυχνίνη, κοκαΐνη, τοξίνη του τετάνου |
| Μυική σύσπαση | Αναστολείς χολινεστεράσις |
| Σύσπαση κοιλ.τοιχωμάτων | Ερεθιστικές, καυστικές ουσίες |

Στον ακόλουθο πίνακα φαίνονται ορισμένες περιπτώσεις δηλητηριάσεων, όπου αναδύεται από το θύμα μία χαρακτηριστική απόπνοια, η οποία μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση.(Πίνακας 4)

Πίνακας 4. Συσχέτιση οσμής με πιθανή τοξική ουσία

| ΟΣΜΗ | ΠΙΘΑΝΗ ΟΥΣΙΑ |
|---------------------------------------|------------------------------------|
| Αιθυλικής αλκοόλης (γλυκιά/φρουτώδης) | Φαινόλες, χλωράλη, αιθυλ. αλκοόλη |
| Πυκραμύγδαλου | Κυανιούχα |
| Χαλασμένου (κλούβιου) αυγύ | Υδρόθειο, μερκαπτόνες, αντιμονίνη |
| Ακετόνης | Ακετόνη, ισοπροπυλική αλκοόλη |
| Κάρβουνου | Μονοξείδιο του άνθρακα |
| Βενζίνης | Υδρογονάνθρακες |
| Σκόρδου | Οργανοφωσφορικά, αρσενικό, σελήνιο |
| Αχλαδιού (όξινη) | Χλωράλη, παραλδεύδη |

Οι εργαστηριακές εξετάσεις (Γενική αίματος, βιοχημικό προφίλ, αέρια αίματος) σπάνια βοηθούν στη διαφορική διάγνωση της οξείας δηλητηρίασης αλλά μπορούν να χρησιμεύσουν σα σημείο αναφοράς για τη μετέπειτα παρακολούθηση του ασθενή. Οι τοξικολογικές εξετάσεις, των οποίων τα αποτελέσματα καθυστερούν, έρχονται να επιβεβαιώσουν την αρχική διάγνωση η οποία στηρίζεται

στο ιστορικό και την κλινική εκτίμηση. Με τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να τροποποιηθεί η αντιμετώπιση της δηλητηρίασης η οποία αρχίζει άμεσα, ακόμα κι αν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός, προτού οι βλάβες να είναι μη αναστρέψιμες.^{1,6,9}

1.2 ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ

1.2.1 ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι Πρώτες Βοήθειες σε περίπτωση οξείας δηλητηρίασης αποσκοπούν στην ταχύτερη ανάνηψη και σταθεροποίηση του ασθενή, στη γρήγορη απομάκρυνση ή εξουδετέρωση του δηλητηρίου και στην άμεση διακομιδή του πάσχοντος στην πλησιέστερη νοσηλευτική μονάδα.

Η αρχική αντιμετώπισή της, όπως και κάθε επείγουσας ιατρικής πράξης, συνίσταται στη σταθεροποίηση και υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών, της καρδιάς και των πνευμόνων, εξασφαλίζοντας αεραγωγό, επαρκή αναπνοή και κυκλοφορία.⁹ Πρώτη προτεραιότητα αποτελεί η εξασφάλιση του αεραγωγού και η χορήγηση οξυγόνου όταν απαιτείται. Όσοι ασθενείς διατηρούν τα αντανακλαστικά του αεραγωγού και επαρκή αριθμό και βάθος αναπνοής, τοποθετούνται σε θέση ανάνηψης (αριστερή πλάγια θέση), ενώ χορηγείται οξυγόνο 100% σε όσους παρουσιάζουν σπασμούς, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, ή έχουν εισπνεύσει τοξική ουσία. Η συνεχής εκτίμηση και η χρήση παλμικού οξύμετρου κρίνεται απαραίτητη. Επείγουσα ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής επιβάλλεται σε περιπτώσεις απουσίας αντανακλαστικών του αεραγωγού, για την πρόληψη εισρόφησης και όταν, με βάση το ιστορικό και τη φαρμακολογία της τοξικής ουσίας, αναμένεται πτώση του επιπέδου συνείδησης.^{6,9}

Ακολούθως, λαμβάνονται μέτρα για τη διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας. Η τακτική μέτρηση των ζωτικών σημείων, των αερίων αίματος και η αναγνώριση αρρυθμιών μέσω του ΗΚΓματος αποτελούν οδηγία σημεία για την ανάνηψη με χορήγηση υγρών, αγγειοσυσπαστικών και αντιαρρυθμικών φαρμάκων, τη διόρθωση των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας.^{4,6}

Μετά την εξασφάλιση και υποστήριξη της αναπνοής και της κυκλοφορίας, απαραίτητη είναι η ταχεία νευρολογική εξέταση, η οποία πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα καθώς ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει προοδευτικά σοβαρή διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Το κώμα είναι η πιο σοβαρή επιπλοκή μιας φαρμακευτικής δηλητηρίασης και συνοδεύεται από καταστολή του αναπνευστικού (που είναι και η κύρια αιτία θανάτου), υπόταση και υποθερμία. Στη διαφορική διάγνωση του κώματος αγνώστου αιτιολογίας ανήκει η υποξία, η κρανιοεγκεφαλική κάκωση, η μηνιγγίτιδα, η εγκεφαλίτιδα, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η υπογλυκαιμία, η νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, η δηλητηρίαση με οπιοειδή κ.α.. Η αντιμετώπισή του περιλαμβάνει την ενδοτράχεια διασωλήνωση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, τη χορήγηση δεξτρόζης, θειαμίνης και αντιδότων (ναλοξόνη, φλουμαζενίλη) και τη θερμορύθμιση.

Οι σπασμοί είναι συχνά η αιτία νοσηρότητας και θνητότητας από δηλητηρίαση και αντιμετωπίζονται με διατήρηση ελεύθερων αεραγωγών, τον έλεγχο της υπογλυκαιμίας και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και τη χορήγηση διαζεπάμης και φαινοβαρβιτάλης. Η αναγνώριση συνύπαρξης ευρυμάτων (π.χ. βραδυκαρδία, βρογχόσπασμο, μύση κ.α.) που αποκαλύπτουν ένα σύνδρομο (μουσκαρινικό, νικοτινικό, αντιχολινεργικό κ.α.) είναι καθοριστική για τη αναγνώριση του αιτιολογικού παράγοντα της δηλητηρίασης και της θεραπευτικής της αντιμετώπισης.

Τέλος, αντιμετωπίζονται διαταραχές από τα υπόλοιπα συστήματα, όπως το πεπτικό, με μεγαλύτερο κίνδυνο την ηπατική βλάβη, το ουροποιητικό αποτρέποντας πιθανή Οξεία Νεφρική Βλάβη και το δέρμα.^{6,9}

1.2.2 ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΤΟΞΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ

Βασικό στάδιο στη διαχείριση των περιστατικών δηλητηρίασης αποτελεί η απομάκρυνση ή εξουδετέρωση της τοξικής οσίας από τον οργανισμό. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται διακρίνονται σε ενδοσωματικές και εξωσωματικές, οι οποίες θα αναλυθούν σε επόμενο κεφάλαιο.⁴ Επιλέγονται με βάση την κλινική εικόνα του ασθενή, το είδος της ουσίας και την οδό εισόδου:

α) Από το δέρμα: Αν και το δέρμα αποτελεί φραγμό για τη δίοδο ουσιών, κάποιες από αυτές (π.χ. οργανοφωσφορικά) απορροφούνται ακόμα κι όταν αυτό είναι

υγιές, ενώ οι καυστικές ερεθιστικές ουσίες προκαλούν λύση της συνέχειάς του, γρήγορη απορρόφηση και συστηματική επίδραση στον οργανισμό. Στην περίπτωση αυτή η ουσία απομακρύνεται με αφαίρεση του ιματισμού που τοποθετείται σε ειδικές σακούλες και **έκπλυση** του δέρματος με άφθονο νερό αλλά όχι υπό πίεση. Το προσωπικό πρέπει να φοράει προστατευτικά γάντια, στολή και να κάνει προσεκτικούς χειρισμούς. Δε χρειάζεται χημική εξουδετέρωση της ουσίας, γιατί επιδεινώνει τη δερματική βλάβη, παρά μόνο στο οξαλικό οξύ (υγρή άσβεστος), στις φαινόλες (έλαια, ισοπροπυλική αλκοόλη) και στο λευκό φώσφορο (θειούχο χαλκό). Απαιτείται πάντα καλός μηχανικός καθαρισμός και σαπούνι μόνο αν το προϊόν είναι ελαιώδες.

β) Από τους οφθαλμούς: Καθώς ο κερατοειδής είναι εξαιρετικά ευαίσθητος στις καυστικές ουσίες και οι υδρογονάνθρακες μπορεί να προκαλέσουν μόνιμες βλάβες, απαιτείται άμεση **έκπλυση** με άφθονο νερό ή φυσιολογικό ορό. Μπορεί να ενσταλαχθεί τοπικό αναισθητικό, για να είναι πιο εύκολος ο χειρισμός, ενώ η χρήση χημικών εξουδετερωτικών ουσιών αντενδείκνυται.

γ) Από το αναπνευστικό σύστημα: Επί εισπνοής τοξικών αερίων απαιτείται άμεση **απομάκρυνση** του πάσχοντος αλλά και των διασωστών από το χώρο έκθεσης, χορήγηση O₂, υποβοήθηση της αναπνοής όταν χρειάζεται και παρακολούθηση του ασθενή για τουλάχιστον 6 ώρες καθώς υπάρχει κίνδυνος απόφραξης των ανώτερων αναπνευστικών οδών από αντιδραστικό ή οξύ πνευμονικό οίδημα.^{6,9}

δ) Από το πεπτικό σύστημα: Η συνηθέστερη πύλη εισόδου των δηλητηρίων είναι ο γαστρεντερικός σωλήνας. Εισέρχονται από το στόμα, παραμένουν στο στομάχι έως 4 ώρες και κατόπιν προωθούνται στο έντερο, όπου και απορροφούνται στο μεγαλύτερο βαθμό. Ο πιο πρόχειρος και σύντομος τρόπος αντιμετώπισης είναι η άμεση χορήγηση 1-2 ποτηριών νερού ή γάλακτος με σκοπό την **αραίωση** του δηλητηρίου ενώ οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για απομάκρυνση ή αδρανοποίηση της τοξικής ουσίας από το γαστρεντερικό σωλήνα είναι:

1) **Κένωση του στομάχου.** Ο πιο αποτελεσματικός τρόπος αποσυμφόρησης του στομάχου είναι η πρόκληση εμέτου, αν και μετά την πάροδο 1-2 ωρών συνήθως δεν ενδείκνυται.⁴ Ένδειξη αποτελεί η λήψη μεγάλης δόσης ή βραδέως

απελευθερούμενων ουσιών ή ουσιών με μεγάλη τοξικότητα ή εκείνων που δεν προσροφούνται από ενεργό άνθρακα. Το **σιρόπι ιπεκακουάνας** δε συνίσταται πλέον για πρόκληση εμέτου, καθώς αυτός επέρχεται περίπου μισή ώρα από τη λήψη του, εκτός και αν είναι διαθέσιμο σε περιπτώσεις που έχει παρέλθει ελάχιστη ώρα ή όταν πρόκειται να καθυστερήσει η διακομιδή του ασθενή στις Μονάδες Υγείας περισσότερο από 2 ώρες. Ο έμετος προκαλείται, επίσης, με εφαρμογή μηχανικών μέσων, δηλαδή με ερεθισμό της σταφυλής, ή χημικών όπως το διάλυμα μαγειρικού άλατος ή μουστάρδας. Αντενδείκνυται σε περιπτώσεις λήψης καυστικών ουσιών (οξέα, αλκάλια) και πετρελαιοειδών (βενζίνη, νέφτι, πετρέλαιο), σε άτομα που εμφανίζουν σπασμούς ή κώμα και σε εγκυμονούσες.^{6,9}

2) **Πλύση στομάχου.** Πρόκειται για επεμβατική μέθοδο που πραγματοποιείται συνήθως στα τμήματα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων, με τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα, χορήγηση νερού ή φυσιολογικού ορού και αναρρόφηση έχοντας τον ασθενή σε αριστερή πλάγια θέση, έως ότου το υγρό έκπλυσης να είναι καθαρό από τοξικές ουσίες. Ενδείκνυται για τοξικές ουσίες σε υγρή μορφή, όταν απαιτείται άμεση αφαίρεσή της λόγω μεγάλης τοξικότητας και όταν η λήψη έγινε την προηγούμενη ώρα, εκτός αν η ίδια η ουσία προκαλεί καθυστέρηση κένωσης στομάχου (σαλυκιλικά, αντιχολινεργικά) οπότε μπορεί να γίνει και αρκετές ώρες αργότερα.⁶ Η πλύση αντενδείκνυται σε λήψη μεγάλων χαπιών, που δεν μπορούν να διέλθουν από το ρινογαστρικό σωλήνα, και ουσιών καυστικών ή με σημαντική πνευμονική τοξικότητα (π.χ. υδρογονάνθρακες).⁹ Επιπλοκές από τη μέθοδο αυτή είναι η εισρόφηση, ο τραυματισμός ή ρήξη του οισοφάγου ή στομάχου, η πρόκληση υποθερμίας και ηλεκτρολυτικών διαταραχών.⁶

3) **Δέσμευση της τοξικής ουσίας με χορήγηση ενεργού άνθρακα.** Συνήθως ακολουθεί την πλύση στομάχου και θεωρείται αποτελεσματική μέθοδος για τις περισσότερες οργανικές και ανόργανες ουσίες οι οποίες δεσμεύονται στην επιφάνεια του άνθρακα μέσα στον εντερικό αυλό. Με αυτόν τον τρόπο ελαττώνεται η απορρόφησή τους από τους ιστούς, προάγεται η απομάκρυνσή τους, δημιουργώντας βαθμίδωση συγκέντρωσης προς τον αυλό και διακόπτεται ο εντεροηπατικός κύκλος. Λίγες τοξικές ουσίες παρουσιάζουν μικρή προσρόφηση από τον ενεργό άνθρακα και είναι τα βαρέα μέταλλα, οι αλκοόλες, οι γλυκόλες, τα οργανοφωσφορικά, οι υδρογονάνθρακες, τα κυανιούχα, ο σίδηρος, τα ανόργανα άλατα και το λίθιο. Ο άνθρακας χορηγείται διαλυμένος σε νερό (0,5-1g/kg) από το

στόμα, σε ασθενείς με καλό επίπεδο συνείδησης, ή μέσω ρινογαστρικού σωλήνα και η δόση επαναλαμβάνεται αν η ληφθείσα ποσότητα της τοξικής ουσίας είναι μεγάλη. Πρόκειται για ταχεία μέθοδο με χαμηλή παρεμβατικότητα, ενώ οι μόνες σχετικές αντενδείξεις είναι ο παραλυτικός ειλεός και η περίπτωση που ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε ενδοσκόπηση.^{4,6,9}

4) **Μηχανική έκπλυση** του γαστρεντερικού σωλήνα με χορήγηση καθαρκτικών ή ισοοσμωτικών διαλυμάτων πολυαιθυλενογλυκόλης, η οποία είναι γνωστή ως ολική έκπλυση εντέρου (whole bowel irrigation). Με αυτές τις τεχνικές επιταχύνεται η διέλευση της τοξικής ουσίας από το έντερο, επομένως μειώνεται η απορρόφησή της και προάγεται η αποβολή της.⁹ Ενδείκνυνται για απομάκρυνση ουσιών που δεν προσροφώνται ικανοποιητικά από τον άνθρακα, όπως ο σίδηρος και το λίθιο και για δηλητηρίαση με βραδείας απελευθέρωσης ή εντεροδιαλυτά δισκία (ασπιρίνη, θεοφυλλίνη, βεραπαμίλη, βαλπροϊκό οξύ). Συνήθεις παρενέργειες είναι οι διαταραχές ηλεκτρολυτών, όγκου και της οξεοβασικής ισορροπίας.^{6,9}

ε) **Από το ουροποιητικό σύστημα:** Οι **τεχνικές εξωνεφρικής κάθαρσης** αποτελούν την κυριότερη μέθοδο απομάκρυνσης των τοξικών ουσιών και θα μελετηθούν αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο. Μια πιο απλή μέθοδος είναι η **αναγκαστική προκλητή διούρηση**, η οποία αυξάνει το ρυθμό διήθησης της ουσίας από το νεφρικό σωληνάριο.⁶ Με την **αλκαλοποίηση των ούρων**, χορηγώντας διπτανθρακικό νάτριο, ουσίες που είναι ασθενή οξέα (π.χ. βαρβιτουρικά, σαλυκιλικά) μεταπίπτουν στην ιονισμένη μορφή τους, η οποία παραμένει στον αυλό των ουροφόρων σωληναρίων και έτσι προάγεται η απέκκρισή τους με τα ούρα. Με παρόμοιο μηχανισμό, η **οξινοποίηση των ούρων**, με χορήγηση χλωριούχου αμμωνίου, προάγει τη νεφρική απέκκριση τοξικών ουσιών που είναι ασθενείς βάσεις (π.χ. αμφεταμίνες).⁹ Οι παρενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν είναι η υποκαλιαιμία στην αλκαλοποίηση και η μεταβολική οξέωση στην οξινοποίηση των ούρων, η οποία για τον λόγο αυτό αποφεύγεται.⁴

1.2.3 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Μετά την αρχική εκτίμηση τους ασθενούς που έχει εκτεθεί σε τοξική ουσία, τη λήψη ιστορικού, την αντιμετώπιση των οξέων προβλημάτων, τη σταθεροποίησή του και τους χειρισμούς απομάκρυνσης του δηλητηρίου, εξετάζεται το αν θα

πρέπει να παραμείνει σε μονάδα αυξημένης φροντίδας ή σε νοσηλευτική κλινική και για τόσο χρονικό διάστημα. Η απόφαση αυτή, όπως και το είδος της παρακολούθησης που απαιτείται καθορίζεται από το είδος και την ποσότητα της τοξικής ουσίας, τον χρόνο που έχει παρέλθει από την έκθεση, τις αναμενόμενες βλάβες αλλά και την κλινική εικόνα του ασθενή.

Πιο συγκεκριμένα εκτιμάται το χρονικό διάστημα κατά το οποίο θα παραμείνει υπό συνεχή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και του ΗΚΓγραφήματος, ταυτόχρονα με τη θεραπευτική αντιμετώπιση αλλά και κατόπιν αυτής. Ανάλογα με το είδος της ουσία και τις αναμενόμενες βλάβες παρακολουθούνται εργαστηριακές τιμές, όπως η ουρία, η κρεατινίνη, τα ηπατικά ένζυμα και η πηκτικότητα, τα αέρια αίματος και οι ηλεκτρολύτες. Ακόμα και αν η κλινική εικόνα του ασθενή είναι καλή, αν υπάρχει υποψία σοβαρής δηλητηρίασης, θα πρέπει να παρακολουθείται για 6-8 ώρες (για περισσότερες αν η ληφθείσα ουσία έχει καθυστερημένη απορρόφηση) και κατόπιν, αν και οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι φυσιολογικές, να παίρνει εξιτήριο. Τότε, πρέπει να δίνονται στον ασθενή σαφείς οδηγίες για πιθανά καθυστερημένα συμπτώματα και να τονίζεται πως πρέπει να είναι σε επικοινωνία με τον γιατρό για επανεκτίμηση και διενέργεια επαναληπτικών εξετάσεων.

Οι οδηγίες για την αντιμετώπιση αλλά και την παρακολούθηση του ασθενή λαμβάνονται από το Κέντρο Δηλητηριάσεων με το οποίο θα πρέπει να επικοινωνούν οι θεράποντες γιατροί ανά τακτά χρονικά διαστήματα και να αναφέρουν την κατάσταση του ασθενή και την έκβαση των διαφόρων ενεργειών.

Σε περίπτωση απόπειρας αυτοκτονίας συνίσταται στενή παρακολούθηση του ασθενή όταν επιστρέψει σπίτι, ενημέρωση του περιβάλλοντος και ψυχιατρική εκτίμηση για ελαχιστοποίηση των πιθανοτήτων επανάληψης. Σε παιδιά σχολικής ηλικίας μια δηλητηρίαση μπορεί να υποκρύπτει κακοποίηση από το περιβάλλον. Σε ηλικίες μικρότερες του ενός έτους θα πρέπει να εκτιμάται η πιθανότητα προκλητής δηλητηρίασης από άλλο μεγαλύτερο άτομο, ενώ σε επαναλαμβανόμενες δηλητηριάσεις υπάρχει ένδειξη αμέλειας των γονέων. Στους εφήβους είναι πιο συνηθισμένες οι απόπειρες, αν και συνήθως είναι «χειριστικές» και οι ποσότητες μικρές, και η λήψη ναρκωτικών ή άλλων ουσιών για πειραματισμό

εμπειριών. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να παραπέμπεται η οικογένεια σε τμήμα ψυχοκοινωνικής φροντίδας για έλεγχο και παρακολούθηση.^{4,6}

1.3 ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΤΟΞΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΜΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

1.3.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

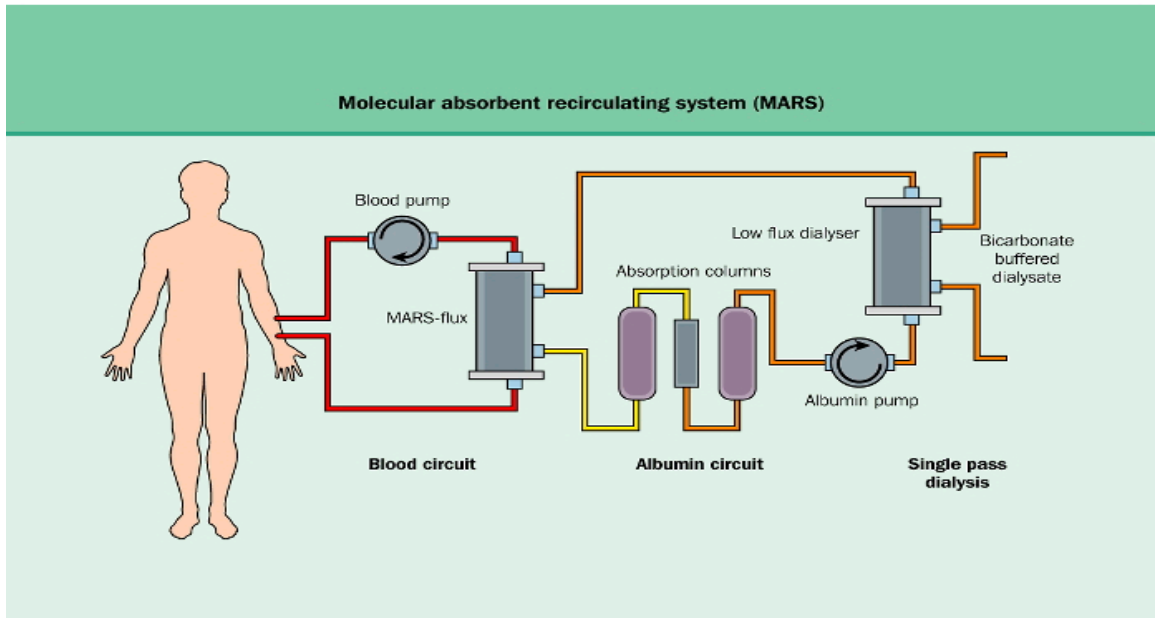
Ο νεφρός έχει τη δυνατότητα να απομακρύνει πολλές υδατοδιαλυτές εξωγενείς ουσίες, αλλά σε περίπτωση υψηλής συγκέντρωσης ή νεφρικής δυσλειτουργίας, τότε κρίνονται απαραίτητες εξωνεφρικές μέθοδοι κάθαρσης, όπως η αιμοδιάλυση, η αιμοδιαδιήθηση, η συνεχής αιμοδιήθηση, η αιμοπροσρόφηση, η πλασμαφαίρεση, η περιτοναϊκή κάθαρση κ.α.¹²

Το 1861, ο Thomas Graham εισάγει την αιμοκάθαρση ως μέθοδο θεραπευτικής αντιμετώπισης της νεφρικής βλάβης, με τη χρήση ζωικών μεμβρανών. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στη διαδικασία της διάχυσης και στη θεωρία του ατόμου που έχει τις ρίζες της στην αρχαία Ελλάδα. Εκεί εμφανίστηκαν και οι πρώτες προσροφητικές θεραπείες με χρήση άνθρακα ενώ η χρήση της αιμοκάθαρσης για την αντιμετώπιση δηλητηρίασης εμφανίζεται για πρώτη φορά στις αρχές του 20^{ου} αιώνα.^{5,13,14} Από τις πρώτες μεθόδους που εφαρμόστηκαν ήταν η αιμοπροσρόφηση για απομάκρυνση τοξικής ποσότητας σαλυκιλικών και φαινοβαρβιτάλης σε σκυλιά το 1960, μέθοδος που αργότερα έχασε έδαφος, έναντι της αιμοδιάλυσης, λόγω αυξημένου κόστους και επιπλοκών.¹⁴

Συνεχείς εξελίξεις στην τεχνολογία της αιμοκάθαρσης οδήγησαν στη χρήση νέων συνθετικών μεμβρανών υψηλής διαπερατότητας βελτιώνοντας το ρυθμό κάθαρσης συγκεκριμένων ουσιών με τη μέθοδο κυρίως της αιμοδιάλυσης.^{15,16} Τα τελευταία χρόνια κερδίζουν ολοένα έδαφος οι συνεχείς μέθοδοι υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (CRRT) για την απομάκρυνση δηλητηρίου σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς και σε περιπτώσεις όπου αναμένονται rebound φαινόμενα.^{15,17}

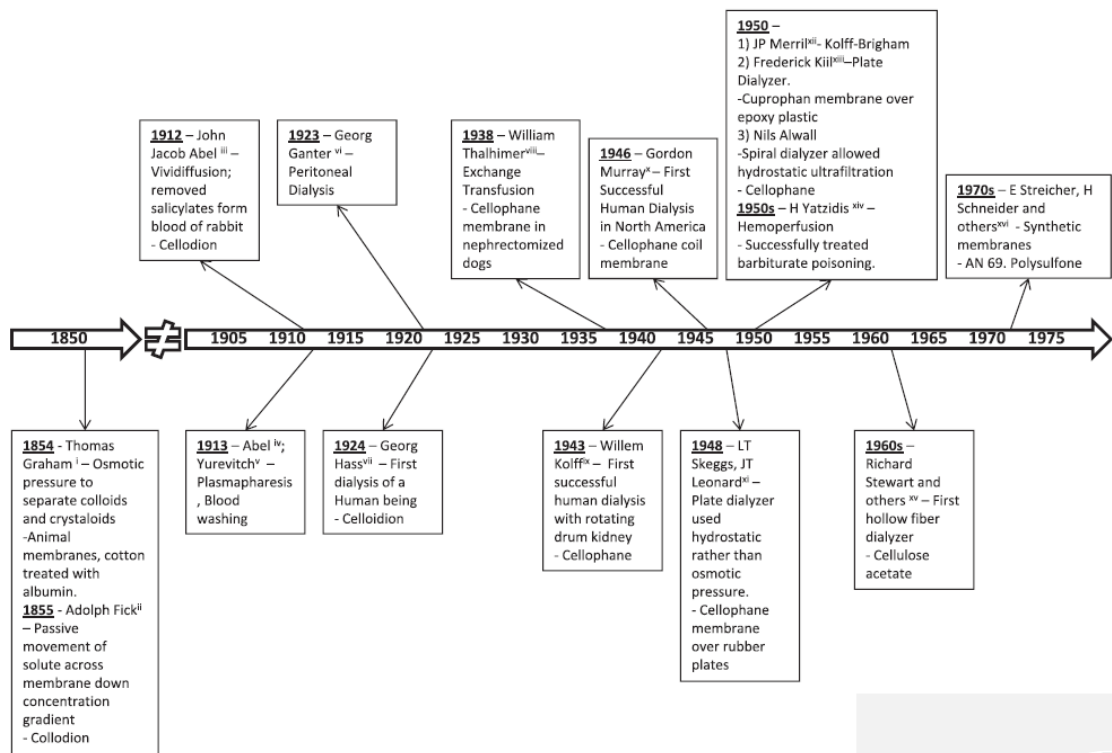
Μια νέα μέθοδος απομάκρυνσης τοξινών, η εξωσωματική κάθαρση ήπατος (Molecular Absorbent Recirculating System-MARS), η οποία χρησιμοποιεί σύστημα μοριακής προσροφητικής επανακυκλοφορίας, έχει τη δυνατότητα

απομάκρυνσης των συνδεδεμένων με πρωτεΐνη τοξινών. Δεν είναι ευρέως διαθέσιμη, ενδείκνυται στην ηπατική ανεπάρκεια που προκαλεί η δηλητηρίαση με μανιτάρια και στο μέλλον μπορεί να αντικαταστήσει την αιμοδιάλυση για την απομάκρυνση συγκεκριμένων ουσιών όπως η φαινυτοΐνη, η διλτιαζέμη και η θεοφυλλίνη.¹⁵ (Εικόνα 3)



Εικόνα 3. MARS

Στο παρελθόν είχε δοθεί μεγάλη σημασία στη γρήγορη απομάκρυνση της ουσίας με τεχνικές κάθαρσης, αν και για πολλά φάρμακα και τοξίνες το αποτέλεσμα ήταν αμφίβολο. Υπήρχαν κέντρα που οδηγούσαν τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση ακόμη και για ουσίες χωρίς ένδειξη, όπως το CO. Μετά από μελέτες διαπιστώθηκε πως πρέπει να σταθμίζονται συγκεκριμένα κριτήρια, όπως η φαρμακοκινητική της τοξικής ουσίας, και η μέθοδος να εφαρμόζεται όταν υπάρχει σαφής ένδειξη.⁶ (Εικόνα 4)



Εικόνα 4. Διάγραμμα ιστορικής εξέλιξης αιμοκάθαρσης

1.3.2 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ-ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ

Στην αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων η χρήση της εξωνεφρικής κάθαρσης έχει συγκεκριμένες ενδείξεις που αφορούν την κατάσταση του αρρώστου, τη βαρύτητα της δηλητηρίασης αλλά και το είδος της ουσίας.⁵ Σε αρκετές περιπτώσεις η κάθαρση δεν πραγματοποιείται για απομάκρυνση του δηλητηρίου αλλά για αντιμετώπιση της νεφρικής, της ηπατικής ανεπάρκειας ή της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας που επήλθε από τη δηλητηρίαση.⁶

Στην προσπάθεια να καθοριστούν σαφή κριτήρια, ενδείξεις και κατευθυντήριες οδηγίες για τη διενέργεια αιμοκάθαρσης σε περίπτωση δηλητηρίασης συστήθηκε μια διεθνής ομάδα εργασίας η Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup (EXTRIP). Στην ομάδα αυτή συμμετέχουν νεφρολόγοι, φαρμακοποιοί και τοξικολόγοι με σκοπό: α) την ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας, που αφορά τη διενέργεια μελετών και τη γνώμη των ειδικών, και β) τη σύνταξη ή αναθεώρηση των οδηγιών για επιλογή μεθόδου και παραμέτρων αιμοκάθαρσης σε δηλητηριάσεις από μια σειρά ουσιών.^{5,18}

Λόγω του αυξημένου κόστους, της δύσκολης πρόσβασης, των πιθανών επιπλοκών και της αποτελεσματικότητας σε ορισμένες ουσίες, η εξωνεφρική

κάθαρση πραγματοποιείται όταν πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια.¹² Όσον αφορά την κατάσταση του αρρώστου η αιμοκάθαρση επιλέγεται όταν:

1. Πρόκειται για βαριά δηλητηρίαση με μεγάλη δόση τοξικής ουσίας και η κλινική εικόνα είναι συνεχώς επιδεινούμενη παρά τη συμπτωματική υποστηρικτική θεραπεία. Συνήθως οι ασθενείς αυτοί νοσηλεύονται στη ΜΕΘ.
2. Όταν η φυσιολογική οδός απομάκρυνσης της τοξικής ουσίας είναι επηρεασμένη (νεφρική ανεπάρκεια).
3. Όταν υπάρχουν υποκείμενες νόσοι που μπορεί να επηρεάσουν την εξέλιξη της πορείας του ασθενούς.^{6,12}
4. Όταν έχουν αποτύχει η συντηρητική αντιμετώπιση και οι λιγότερο παρεμβατικές μέθοδοι (π.χ. ενεργός άνθρακας) και το είδος της ουσίας είναι τέτοιο ώστε τα επίπεδά τους να μειωθούν κατά 30% περισσότερο μέσω της αιμοκάθαρσης.¹⁵

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διενέργεια αιμοκάθαρσης είναι η δυνατότητα τοποθέτησης κεντρικού φλεβικού καθετήρα και χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής. Ασθενείς με προβλήματα στα μεγάλα αγγεία, ιδίως απουσία έμπειρου προσωπικού στην τοποθέτηση κεντρικών καθετήρων, μπορεί να αποκλειστούν από τη μέθοδο. Συνήθως καθετηριάζεται η δεξιά έσω σφαγίτιδα η οποία, σύμφωνα με μελέτες, παρουσιάζει λιγότερα προβλήματα σε σχέση με την αριστερή ενώ η υποκλείδιος αποφεύγεται λόγω του κινδύνου για πνευμοθώρακα. Δεύτερη επιλογή, μετά τη σφαγίτιδα, αποτελεί η μηριαία φλέβα και κυρίως η δεξιά. Τότε ο καθετήρας θα πρέπει να είναι μεγαλύτερου μήκους (20-25cm) για να ελαχιστοποιηθεί η ανακυκλοφορία.^{13,19-23} Για αποφυγή απόφραξης του φίλτρου, του κυκλώματος της αιμοκάθαρσης και του ίδιου του καθετήρα χορηγούνται αντιπηκτικά με συχνότερη την κλασική ηπαρίνη. Το είδος και η δόση τους εξαρτάται από τη μέθοδο και τον ίδιο τον ασθενή, δηλαδή το σωματότυπό του και τη φαρμακευτική του αγωγή. Ασθενείς με παρατεταμένους χρόνους πήξης και αιμορραγική διάθεση δε θα επιλεγούν εύκολα για αιμοκάθαρση.^{13,24-27}

Τα χαρακτηριστικά και η φαρμακοκινητική της τοξικής ουσίας που εισήλθε στον οργανισμό καθορίζουν την ένδειξη για αιμοκάθαρση. Πιο συγκεκριμένα, σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα της μεθόδου παίζουν το μοριακό βάρος

της ουσίας, η δέσμευσή της από πρωτεΐνες, ο όγκος κατανομής, η υδατοδιαλυτότητα και η ενδογενής κάθαρσή της.^{17,28-30}

1. **Μοριακό Βάρος (M.B.).** Η απομάκρυνση των ουσιών κατά τη αιμοκάθαρση πραγματοποιείται μέσω των πόρων μιας ημιδιαπερατής μεμβράνης κυρίως με τη διαδικασία της διάχυσης. Η σχέση απομάκρυνσης-M.B. είναι αντιστρόφως ανάλογη. Ουσίες με χαμηλό M.B. (<500 daltons(D) διαχέονται εύκολα μέσω των πόρων ακόμα και με χαμηλής διαπερατότητας φίλτρα (low-flux) που χρησιμοποιούνται στην αιμοδιάλυση και η κάθαρσή τους εξαρτάται από το μέγεθος της επιφάνειας του φίλτρου, τη συγκέντρωση της ουσίας στο αίμα και τη ροή του αίματος και του διαλύματος. Οι περισσότερες τοξικές ουσίες ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία. Όσες έχουν μεγάλο M.B. απομακρύνονται πιο δύσκολα, με υψηλής διαπερατότητας φίλτρα (high-flux), με τη μέθοδο της αιμοδιαδιήθησης.^{16,17,28,31}
2. **Δέσμευση από πρωτεΐνες.** Ένας ακόμα καθοριστικός παράγοντας στην απομάκρυνση των ουσιών μέσω αιμοκάθαρσης είναι το ποσοστό δέσμευσή τους από πρωτεΐνες (κυρίως αλβουμίνη).^{16,17,28} Τα δεσμευμένα μόρια, το ποσοστό των οποίων εξαρτάται από το είδος της ουσίας, έχουν μεγαλύτερο μέγεθος γεγονός που καθιστά αδύνατη τη διάχυσή τους από τις μεμβράνες της αιμοδιάλυσης. Τέτοιες ουσίες απομακρύνονται σε έναν βαθμό με τη μέθοδο της αιμοδιαδιήθησης με φίλτρα υψηλής διαπερατότητας και με τη μέθοδο της αιμοπροσρόφησης με φίλτρο άνθρακα ο οποίος ανταγωνίζεται τις πρωτεΐνες στη δέσμευση της ουσίας.^{16,28,32} Ο βαθμός της πρωτεϊνικής δέσμευσης μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες όπως οι εναλλαγές στη συγκέντρωση των πρωτεϊνών στο πλάσμα και η παρουσία διαφόρων παθολογικών καταστάσεων. Σε υποαλβουμιναιμία, ουραιμία, ηπατική δυσλειτουργία και νεφρωσικό σύνδρομο, το ποσοστό πρωτεϊνικής δέσμευσης είναι μειωμένο και η συγκέντρωση της αδέσμευτης ουσίας αυξημένη. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να εμφανίζεται τοξικότητα σε λήψη μικρότερης ποσότητας τοξικής ουσίας αλλά και βελτίωση της κάθαρσής της. Φάρμακα ή ουσίες με υψηλή πρωτεϊνική δέσμευση είναι το αρσενικό, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, η διαζεπάμη, η φαινυτοΐνη, τα σαλκυκλικά και άλλα ΜΣΑΦ, η θυροξίνη και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Αντίθετα,

μικρή πρωτεϊνική δέσμευση παρουσιάζουν οι αλκοόλες (μεθανόλη, αιθυλική αλκοόλη, ισοπροπανόλη, αιθανόλη), οι αμινογλυκοσίδες, το λίθιο.^{16,28,33-35}

3. **Όγκος κατανομής (VD).** Ο όγκος κατανομής εκφράζει το ποσοστό της ουσίας-φαρμάκου που κατανέμεται-δεσμεύεται στους ιστούς και είναι αντιστρόφως ανάλογος με την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης.^{16,17,28} Παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο VD είναι η αυξημένη λιποδιαλυτότητα και η χαμηλή πρωτεϊνική δέσμευση της ουσίας.¹⁷ Φάρμακα με αυξημένο όγκο κατανομής ($VD > 1L/kg$) έχουν μικρό ποσοστό αδέσμευτης ουσίας στην κυκλοφορία και επομένως μικρό ποσοστό νεφρικής ή εξωνεφρικής κάθαρσης. Η λήψη τέτοιων φαρμάκων σε μεγάλες δόσεις ενέχει τον κίνδυνο της τοξικότητας σε δεύτερο χρόνο, με αποδέσμευση της ουσίας από τους ιστούς και επανακυκλοφορία (φαινόμενο rebound). Στην περίπτωση αυτή ο ασθενής χρειάζεται στενή παρακολούθηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και ενδείκνυται η μέθοδος της συνεχούς αιμοκάθαρσης (CRRT).^{16,32,36,37} Φάρμακα με υψηλό όγκο κατανομής είναι η διγοξίνη, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, τα βαρβιτουρικά, οι b-blockers, η κολχικίνη, η στριχνίνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και οι φαινοθειαζίνες. Μικρό όγκο κατανομής έχουν οι αλκοόλες, το λίθιο, τα σαλυκιλικά, η παρακεταμόλη, η αμινογλυκοσίδες και οι θεοφυλλίνες.²⁸ Ο όγκος κατανομής ενός φαρμάκου επηρεάζεται από κάποια χαρακτηριστικά του ασθενή όπως η παχυσαρκία, η ηλικία, το φύλο, η καρδιακή παροχή, η θυρεοειδική και νεφρική λειτουργία.^{16,38}
4. **Υδατοδιαλυτότητα.** Η διαλυτότητα μιας ουσίας περιγράφει αν αυτή είναι υδρόφιλη ή λιπόφιλη. Τα υδρόφιλα φάρμακα, όπως οι β-λακτάμες και οι αμινογλυκοσίδες, δεν περνούν την κυτταροπλασματική μεμβράνη, κατανέμονται κυρίως στο εξωκυττάριο υγρό και απομακρύνονται εύκολα από τους νεφρούς ή με εξωνεφρική κάθαρση. Τα λιπόφιλα, όπως οι μακρολίδες, οι τετρακυκλίνες και η χλωραμφενικόλη περνούν εύκολα την κυτταροπλασματική μεμβράνη, κατανέμονται σε μεγάλο βαθμό στους ιστούς και μόνο μια μικρή συγκέντρωσή τους παραμένει ελεύθερη στο πλάσμα και διαθέσιμη για νεφρική ή εξωνεφρική (τεχνητή) κάθαρση.^{16,17,31}
5. **Ενδογενής κάθαρση.** Με την έννοια αυτή περιγράφεται η νεφρική ή ηπατική κάθαρση της ουσίας. Η αιμοκάθαρση θα επιφέρει μικρή βελτίωση σε ουσίες με αυξημένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ($>4ml/Kg/min$). Η

μέθοδος προτείνεται αν αναμένεται να αυξήσει το ρυθμό κάθαρσης τουλάχιστον κατά 30%.¹⁷

Συνοψίζοντας, η αιμοκάθαρση ενδείκνυται κυρίως για απομάκρυνση υδατοδιαλυτών ουσιών με χαμηλό M.B., μικρό όγκο κατανομής και μικρή πρωτεϊνική δέσμευση.^{16,38}

Ανάλογα με τα παραπάνω χαρακτηριστικά της τοξικής ουσίας επιλέγεται η μέθοδος και οι παράμετροι της εξωνεφρικής κάθαρσης. Οι παράμετροι αυτοί είναι το είδος της μεμβράνης (φίλτρο) που θα χρησιμοποιηθεί, η διάρκεια της συνεδρίας, ο ρυθμός της αιματικής ροής και της ροής του διαλύματος αναπλήρωσης, το είδος του και το είδος της αντιπηκτικής αγωγής που θα χορηγηθεί. Κάποιες από τις παραμέτρους αυτές εξαρτώνται από το είδος του καθετήρα που θα τοποθετηθεί. Όσον αφορά τη χρονική διάρκεια της αιμοκάθαρσης συνήθως επιλέγεται τετράωρη συνεδρία εκτός αν η ουσία απαιτεί μεγαλύτερη διάρκεια, π.χ. λίθιο ή ασπιρίνη ή αν υπάρχει κίνδυνος rebound οπότε επιλέγεται η μέθοδος της συνεχούς αιμοκάθαρσης (CRRT).^{13,39,40}

Εκτός από τα χαρακτηριστικά της τοξικής ουσίας, της μεμβράνης και της μεθόδου που επιλέγεται, η αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης επηρεάζεται και από ενδογενείς παράγοντες του αρρώστου. Το PH, η σύνθεση και κατανομή των υγρών, η ιστική αιμάτωση, η νεφρική λειτουργία και η εξωνεφρική (ηπατική) απομάκρυνση μπορούν να επηρεάσουν την κάθαρση της ουσίας.^{16,31} Η λειτουργία των νεφρών μπορεί να επηρεαστεί οποιαδήποτε στιγμή λόγω της δυναμικής φύσης της νεφρικής βλάβης και της κρισιμότητας της κατάστασης.³² Η νεφρική ανεπάρκεια επηρεάζει όχι μόνο τη νεφρική απομάκρυνση μιας ουσίας αλλά και άλλες παραμέτρους όπως τη βιοδιαθεσιμότητα, τον όγκο κατανομής και τον ηπατικό μεταβολισμό.³¹ Ο μεταβολισμός των φαρμάκων σε ασθενείς με Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια είναι διαφορετικός από το μεταβολισμό σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια.¹⁶

Στον παρακάτω πίνακα καταγράφονται τα χαρακτηριστικά των φαρμάκων τα οποία συνήθως απομακρύνονται με αιμοκάθαρση καθώς και η μέθοδος που προτείνεται για το καθένα. (Πίνακας 5)

Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά των τοξικών ουσιών που αντιμετωπίζονται συνήθως με αιμοκάθαρση⁵

| Drug | Salicylate | Lithium | Ethylene glycol | Methanol | Metformin | Anticonvulsants | Theophylline | Acetaminophen |
|----------------------|---|--|--|--|---|--|---|---|
| Molecular size | 38–180 Da | 74 Da | 62 Da | 32 Da | 180 Da | 166–252 Da | 180 Da | 151 Da |
| V _D | 0.17 l/kg | 0.7–1 l/kg | 0.83 l/kg | 0.7 l/kg | 3 l/kg | 0.13–0.64 l/kg | 0.5 l/kg | 0.95 l/kg |
| Solubility | Lipid at low pH | Water | Water | Water | Water | Minimal in water | Water | |
| Lipid | | | | | | | | |
| Protein binding | 75–90% protein bound; decreases at higher concentration | None | None | None | Negligible | Highly protein bound, although large free fraction in overdose (sodium valproate) | 50–60% | 8–43% depending on dose |
| Metabolism | Hydrolyzed in the GI mucosa, RBC, synovial fluid and blood | Not met | Liver, alcohol dehydrogenase to glycolic acid and oxalic acid | Liver, alcohol dehydrogenase to formic acid | Not metabolized, 90% eliminated by glomerular filtration, tubular secretion | Liver — valproate, phenytoin, carbamazepine | Liver, excreted in feces and urine | Liver, to glucuronide and sulfate, 5–10% to NAPQI, metabolized by glutathione |
| Half life | Dose dependent from 3 to 10 h | 18–24 h; up to >36h in elderly or renal dysfunction | 3 h; Increases with ethanol, fomepizole | 8–28 h, increases with ethanol, fomepizole | 6.2 h | 10–14 h for valproate and phenytoin to 34 h for carbamazepine | 7–9 h in asthma, alone; >24 h if liver disease or heart failure | Dose dependent, 1–3 h at therapeutic doses |
| Decontamination | Activated charcoal | Lavage if within 1h of acute ingestion >40 mg/kg; no specific antidote | Fomepizole to block; metabolism preferred to ethanol | Lavage if within 1 h of ingestion; activated charcoal | Lavage within 1 h of ingestion; activated charcoal | Multi-dose Activated charcoal for carbamazepine | Multi-dose activated charcoal | Lavage within 1 h of ingestion, activated charcoal within in 2 h |
| Other considerations | Monitor closely for rebound toxicity; Metabolic acidosis, with respiratory alkalosis | Severe intoxication at concentration >3.5 meq/l moderate at 2.5–3.5 meq/l; rebound toxicity | Anti-freeze, deicers, A/C units; High anion gap acidosis, no ketosis, hypocalcemia, calcium oxalate crystals in urine | Anti-freeze paint remover; toxicity due to metabolite formic acid, acidosis and ocular toxicity. | Metformin-associated lactic acidosis; lactate >5, CO ₂ < 22, in AKI, volume depletion | Low-quality of evidence for recommendations | Narrow therapeutic window 10–20 µg/ml | Begin treatment according to Rumack Matthew nomogram for assessing dose-dependent risk of liver damage |
| Therap. Recommend. | HD high flux Membrane acute level >100 mg/dl or chronic >60 mg/dl until Level <10 mg/dl HD If complications (seizures, CNS depression, pulmonary edema, renal failure) For level >40 Mg/dl, alkaline diuresis with sodium bicarbonate goal urine pH>8 | HD if level is >4 meq/l and AKI or CNS depression, arrhythmias, pulmonary edema irrespective of level Saline diuresis if level <2.5 meq/l and no comorbid conditions. May need repeat treatments due to rebound toxicity | HD level >20 mg/dl with acidosis, other adverse reactions (cardiovascular, CNS, pulmonary) or renal failure present Sodium bicarbonate therapy; calcium gluconate to correct hypocalcemia; pyridoxine, thiamine to enhance metabolism of glycolic acid | HD if levels >20 mg/dl or ingestion of >40 ml or if metabolic acidosis present or if visual impairment Folinic acid to enhance formic acid metabolism to carbon dioxide and water; no heparin with dialysis due to risk of cerebral hemorrhage | Supportive therapy, sodium bicarbonate. Hemodialysis in severe acidosis May be role for continuous renal replacement therapy given large volume of distribution | Phenytoin removable by hemodialysis; sodium valproate hemodialysis with high-flux membrane; hemoperfusion for severe intoxication with carbamazepine | Level >100 mg/dl in acute Poisoning, seizure, arrhythmia, no improvement despite optimal care; Treat if level >50 mg/dl and patient <6 months or >60 years HD preferred, hemoperfusion if no dialysis; exchange transfusion in infants acceptable | N-acetyl cysteine by mouth or IV repletes glutathione stores High-flux HD if NAC not administered or ineffective; role for hemoperfusion, single-pass albumin dialysis; liver-assist devices (MARS or Prometheus) |

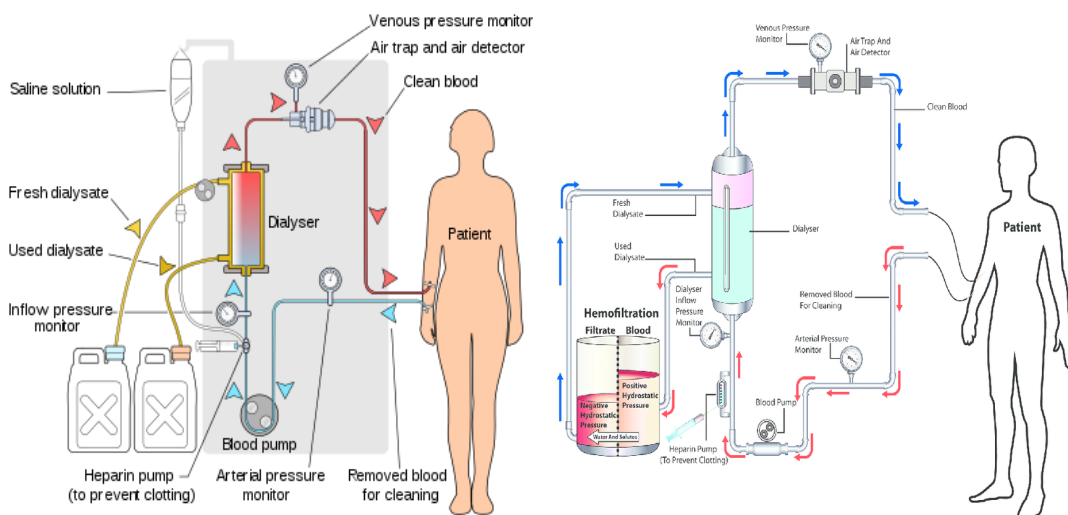
1.3.3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ

Στην πορεία των χρόνων δοκιμάστηκαν διάφορες μέθοδοι εξωνεφρικής κάθαρσης με παλαιότερες την αιμοπροσρόφηση και αιμοδιάλυση και νεώτερες τη συνεχή αιμοκάθαρση (CRRT) και την εξωσωματική κάθαρση ήπατος (MARS).^{13,15,17} Στη συνέχεια θα περιγραφούν οι μέθοδοι που επιλέγονται συχνότερα για την απομάκρυνση τοξικών ουσιών, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της ουσίας και του ασθενή, όπως αυτά περιγράφησαν ανωτέρω :

1. Διαλείπουσα Αιμοκάθαρση (HD,HDF). Η αιμοκάθαρση αποτελεί μέχρι σήμερα τη μέθοδο εκλογής για την εξωνεφρική απομάκρυνση των τοξικών ουσιών αλλά και για την αντιμετώπιση της ΟΝΑ που μπορεί να είναι επιπλοκή μιας δηλητηρίασης.⁴ Μέσω δίαυλου κεντρικού φλεβικού καθετήρα και ενός κυκλώματος, το αίμα οδηγείται, με τη βοήθεια αντλίας, στο μηχάνημα αιμοκάθαρσης. Εκεί τα φάρμακα ή οι τοξικές ουσίες περνούν παθητικά, κυρίως με μηχανισμό διάχυσης, διαμέσου ημιπερατής μεμβράνης προς ένα διάλυμα ηλεκτρολυτών λόγω διαφοράς συγκέντρωσης. Στη συνέχεια, το αίμα επιστρέφει στον ασθενή και η διαδικασία επαναλαμβάνεται, ανάλογα με το ρυθμό αιματικής ροής (περίπου 300ml/min), με τετράωρη συνολική διάρκεια. Χρειάζεται χορήγηση αντιπηκτικών και ρύθμιση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών.⁴¹

Η μέθοδος ενδείκνυται για γρήγορη απομάκρυνση ουσιών με μικρό MB και VD, που είναι υδατοδιαλυτές και με μικρή δέσμευση με πρωτεΐνες ή λιπίδια.^{12,16} Διακρίνεται σε **αιμοδιάλυση (HD)** και **διαλείπουσα αιμοδιαδιήθηση (HDF)** στην οποία χρησιμοποιούνται φίλτρα νέας γενιάς. Τα φίλτρα αυτά είναι υψηλής διαβατότητας (high flux), δηλαδή έχουν μεγαλύτερους πόρους, με αποτέλεσμα να απομακρύνουν ουσίες μεγαλύτερου μοριακού βάρους (>500d) με μηχανισμό διάχυσης και υπερδιήθησης ή συναπαγωγής, δηλαδή με συμμεταφορά υγρού και διαλυμένων ουσιών. Στην αιμοδιαδιήθηση χρησιμοποιείται εκτός από το διάλυμα αιμοκάθαρσης και υγρό αναπλήρωσης και ουσιαστικά πρόκειται για συνδυασμό αιμοδιάλυσης και αιμοδιήθησης, με αποτέλεσμα να απομακρύνονται μεγαλύτερος αριθμός ουσιών. Η αιματική ροή και η ροή διαλύματος είναι μεγαλύτερη, γεγονός που αυξάνει και το ρυθμό κάθαρσης. (Εικόνα 5) Πρόκειται, όμως για ακριβότερη και πιο δύσκολα διαθέσιμη μέθοδο σε σχέση με την αιμοδιάλυση.^{17,41}

Σημαντικότερα πλεονεκτήματα της αιμοδιάλυσης είναι η γρήγορη (μέσα σε λίγες ώρες) απομάκρυνση αρκετών τοξικών ουσιών, η εύκολη πρόσβαση και το χαμηλότερο κόστος σε σχέση με τις υπόλοιπες μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι η αιμοδυναμική αστάθεια που μπορεί να προκαλέσει καθώς η υπόταση είναι η πιο συχνή επιπλοκή της, σε ποσοστό 15-30%, παρά την εφαρμογή προληπτικών μέτρων, όπως η αιμοδιαδίθηση, η χαμηλή θερμοκρασία διαλύματος, η χορήγηση αλατούχων διαλυμάτων ή α-αδρενεργικών αγωνιστών.²⁸ Ένα ακόμη σημαντικό μειονέκτημα της αιμοδιάλυσης είναι ότι η απότομη μείωση της συγκέντρωσης της τοξικής ουσίας στο αίμα επιτρέπει την αποδέσμευση ουσίας από τις πρωτεΐνες και την εμφάνιση φαινομένου rebound. Σε δηλητηρίαση με ουσίες που έχουν υψηλή πρωτεϊνική δέσμευση, θα πρέπει, λοιπόν, η μέθοδος να παρατίνεται πέραν του τετραώρου, να επαναλαμβάνεται συχνότερα ή, ακόμα καλύτερα, να αντικαθίσταται με τη μέθοδο της συνεχούς αιμοδιήθησης.¹⁷



Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση αιμοδιάλυσης-αιμοδιαδίθησης

2. Συνεχής Θεραπεία Υποκατάστασης Νεφρικής Λειτουργίας (CRRT). Με τον όρο αυτό περιγράφονται μια σειρά μεθόδων με συχνότερη τη συνεχή αιμοδιήθηση (C-HF). Η μέθοδος εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του '70, σε δηλητηριάσεις με σαλικυλικά, βάριο, λίθιο, καρβαμαζεπίνη κ.α. Η τεχνική είναι ανάλογη της αιμοδιάλυσης με βασική διαφορά ότι χρησιμοποιεί το μηχανισμό της υπερδιήθησης ή συναπαγωγής και όχι αυτόν της διάχυσης. (Εικόνα 6) Η συνεδρία

έχει πολύ μεγαλύτερη διάρκεια (24ωρη) αλλά μικρότερο ρυθμό κάθαρσης καθώς χρησιμοποιείται μικρότερος ρυθμός αιματικής ροής, ώστε να αποφεύγονται τα υποτασικά επεισόδια.⁴¹ Τα φίλτρα έχουν μεγαλύτερους πόρους, χρησιμοποιείται υγρό αναπλήρωσης και επιτυγχάνεται η απομάκρυνση ουσιών με μεγαλύτερο MB (έως 40.000Da). Και σε αυτήν τη μέθοδο απαιτείται μικρός όγκος κατανομής ($V_d < 1 \text{lt/kg}$) και χαμηλός ρυθμός ενδογενούς κάθαρσης ($< 4 \text{ml/min/kg}$).

Εφαρμόζεται στο χώρο της ΜΕΘ, όταν δεν υπάρχει δυνατότητα αιμοδιάλυσης ή σε ασταθής αιμοδυναμικά ασθενείς που χρήζουν εξωνεφρικής κάθαρσης όχι για ταχεία απομάκρυνση της τοξικής ουσίας αλλά για αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας και του φαινομένου rebound, όπως π.χ. σε δηλητηρίαση με λίθιο. Στην περίπτωση αυτή, η ταχεία απομάκρυνση του λιθίου με αιμοδιάλυση επιτείνει την αποδέσμευσή του από πρωτεΐνες και την εμφάνιση δευτερογενούς τοξικότητας. Μετά την αρχική ταχεία απομάκρυνση, επιλέγεται η συνεχής αιμοδιήθηση για σταδιακή κάθαρση της ουσίας και ομαλοποίηση του φαινομένου.

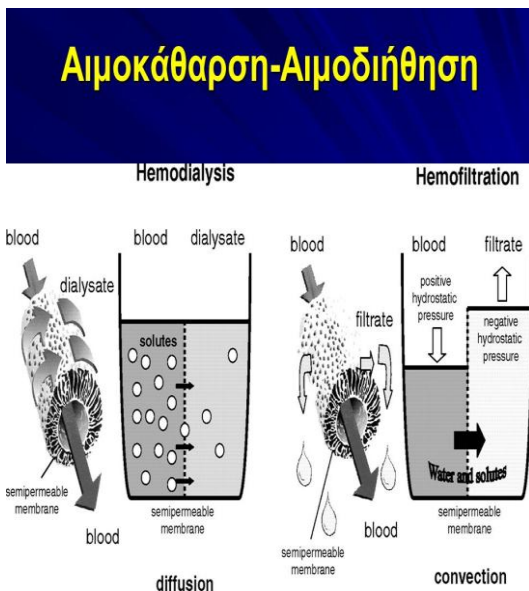
Η αποφυγή υποτασικών επεισοδίων και η κάθαρση μεγαλύτερων ουσιών είναι τα κύρια πλεονεκτήματα της μεθόδου ενώ βασικό μειονέκτημα αποτελεί η αργή απομάκρυνση της τοξικής ουσίας. Επιπλέον, η μέθοδος αυτή απαιτεί μεγαλύτερη αντιπηκτική αγωγή, ενέχοντας τον κίνδυνο αιμορραγίας και δεν είναι διαθέσιμη σε μικρές μονάδες υγείας.^{2,6,12,15-17}

3. Αιμοπροσρόφηση (HP). Η μέθοδος αυτή έχει ένδειξη στην απομάκρυνση ουσιών και όχι στην αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας. Εφαρμόζεται όπως η αιμοκάθαρση με τη διαφορά ότι το φίλτρο-φύσιγγα έχει προσροφητικά σωματίδια, συνήθως ενεργού άνθρακα ή κάποιας ρητίνης, τα οποία ανταγωνίζονται τις πρωτεΐνες του πλάσματος για το φάρμακο, το προσροφούν και το απομακρύνουν από την κυκλοφορία. Με παρόμοιο τρόπο απομακρύνει πολλά λιποδιαλυτά φάρμακα πολύ πιο αποδοτικά από την αιμοκάθαρση.^{12,14,41} (Εικόνα 7)

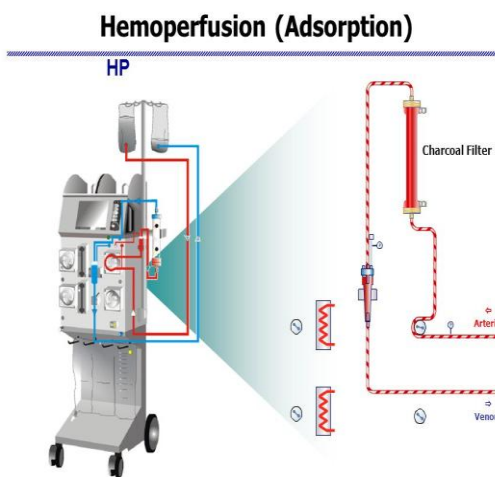
Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε σε μεγάλο βαθμό στην αντιμετώπιση δηλητηριάσεων κατά τη δεκαετία του '70 και του '80 αλλά στη συνέχεια έχασε έδαφος λόγω του αυξημένου κόστους και την ανάπτυξη νέων μεθόδων, όπως η αιμοδιήθηση με φίλτρα υψηλής διαπερατότητας, που έχουν ίδια αποτελεσματικότητα αλλά λιγότερες επιπλοκές. Σήμερα, η αιμοπροσρόφηση είναι διαθέσιμη σε λίγες νοσηλευτικές μονάδες και εφαρμόζεται κυρίως για

απομάκρυνση μεγαλομοριακών (έως 40.000Da), λιποδιαλυτών ή με αυξημένη πρωτεϊνική δέσμευση ουσιών, όπως τα βαρβιτουρικά, η θεοφυλλίνη και το παρακουάτ.^{5,14,16}

Οι κυριότερες επιπλοκές της σχετίζονται με τη μη ειδική προσρόφηση στοιχείων του αίματος στη φύσιγγα και είναι η θρομβοπενία, η λευκοπενία, η υπασβεστιαμία, η υπογλυκαιμία και η μείωση του ινωδογόνου.^{4,14,28} Στο παρελθόν αναφέρονται πολλές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (λόγω ενεργοποίησης του συμπληρώματος όταν το αίμα έρχεται σε επαφή με τον άνθρακα) και σχηματισμός εμβόλων άνθρακα, συμβάματα που μειώθηκαν με νέας γενιάς φίλτρα που περιβάλλονται από ειδικό φιλμ.²⁸ Βασικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι με την πάροδο του χρόνου και καθώς αυξάνεται ο κορεσμός του προσροφητικού φίλτρου άνθρακα, η αποτελεσματικότητα μειώνεται και απαιτείται αντικατάστασή του κάθε 3-4 ώρες, γεγονός που αυξάνει το κόστος. Επιπλέον, η μέθοδος αυτή απαιτεί μεγαλύτερη δόση αντιπηκτικών, δε συμβάλει στη διόρθωση διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας και ισορροπίας ύδατος (δεν παράγεται διήθημα) και ηλεκτρολυτών.^{26,41} Για το λόγο αυτό, τις περισσότερες φορές χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την αιμοδιάλυση, τοποθετώντας τα δύο φίλτρα στη σειρά, οπότε καθυστερεί και ο κορεσμός του φίλτρου άνθρακα.^{12,14,28}



Εικόνα 6. Μηχανισμός διάχυσης-υπερδιήθησης



Εικόνα 7. Αιμοπροσρόφηση

4. Πλασμαφαίρεση (PP). Η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος αναφέρεται σε μια εξωσωματική διαδικασία, στην οποία χρησιμοποιείται η τεχνολογία διαχωρισμού του αίματος, με σκοπό την απομάκρυνση παθολογικών κυττάρων και συστατικών του πλάσματος. Στην πλασμαφαίρεση ή θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (TPE), απομακρύνονται μεγάλες ποσότητες πλάσματος από τον ασθενή και αντικαθίστανται από φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) ή διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης (HA) 5%.^{4,28,41} (Εικόνα 8)

Η μέθοδος προτείνεται σε δηλητηριάσεις με μεγαλομοριακές ενώσεις (έως 3.000.000 Da), όπως το dextran και το rituximab, ή με ουσίες υψηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης (>80%) και χαμηλού όγκου κατανομής (<0.2 l/kg).⁴²⁻⁴⁴ Τα περισσότερα, όμως, δηλητήρια έχουν μικρό MB και απομακρύνονται καλύτερα με αιμοδιάλυση.⁴ Μια ακόμα ένδειξη της πλασμαφαίρεσης είναι όταν οι δηλητηριάσεις επιπλέκονται με μαζική αιμόλυση (π.χ. αιμολυτική αναιμία μετά από δηλητηρίαση με υδροχλωρικό οξύ) ή μεθαιμοσφαιρινουρία. Τότε η ανταλλαγή πλάσματος, όχι μόνο απομακρύνει τις τοξίνες αλλά μειώνει τα κατεστραμμένα ερυθρά και την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη.⁴⁵

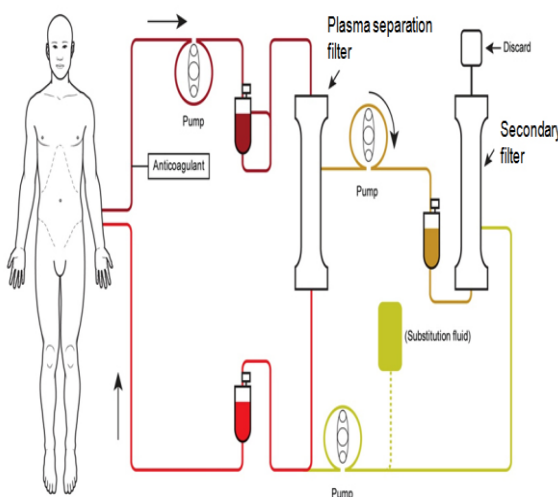
Σε σχέση με την αιμοδιάλυση η πλασμαφαίρεση είναι λιγότερο προσβάσιμη μέθοδος και με περισσότερες επιλοκές που σχετίζονται με την αγγειακή προσπέλαση, με αιμορραγία κυρίως λόγω διαταραχής των παραγόντων πήξης, με υπόταση ή με αντιδράσεις υπερευαισθησίας στις πρωτεΐνες του πλάσματος αναπλήρωσης.^{28,41,46}

4. Περιτοναϊκή κάθαρση (PD). Στη μέθοδο αυτή το περιτόναιο παίζει το ρόλο της ημιπερατής μεμβράνης διαμέσου της οποίας απομακρύνονται οι ουσίες, λόγω διαφοράς συγκέντρωσης, από το αίμα προς το διάλυμα που εισέρχεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα με ειδικό καθετήρα.^{12,47} Εφαρμόζεται εύκολα και διαρκεί όλο το 24ωρο με αλλαγή του υγρού διάλυσης ανά τακτά χρονικά διαστήματα.⁶ (Εικόνα 9)

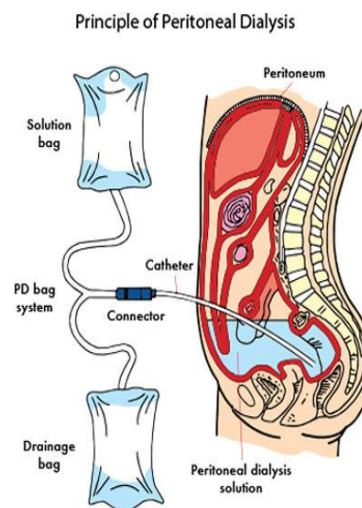
Σε περίπτωση δηλητηρίασης, η περιτοναϊκή κάθαρση είναι πολύ λιγότερο αποτελεσματική σε σχέση με την κλασική αιμοκάθαρση. Αποδίδει μόλις το 1/8 έως το 1/4 της κάθαρσης που επιτυγχάνεται με την αιμοδιάλυση καθώς ο ρυθμός κάθαρσης στην πρώτη μέθοδο είναι μόλις 15-20ml/min ενώ αντίστοιχα στη δεύτερη 250-300ml/min.^{4,41} Αυξάνει ελάχιστα την απομάκρυνση της τοξικής

ουσίας, ακόμα και αν αυτή είναι υδατοδιαλυτή, με χαμηλό MB, μικρό όγκο κατανομής και πρωτεϊνική δέσμευση. Τέτοιες ουσίες είναι οι αλκοόλες, το λίθιο, τα σαλυκιλικά, και η θεοφυλίνη. Δε χρειάζεται χορήγηση αντιπηκτικών και είναι καλύτερα ανεκτή στους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς αλλά αποφεύγεται λόγω της φτωχής της αποτελεσματικότητας. Η αποτελεσματικότητα είναι ακόμα μικρότερη στους υποτασικούς ασθενείς, λόγω μειωμένης αιμάτωσης του περιτοναίου, ενώ συνήθεις επιπλοκές είναι η υπερνατριαιμία, η υπεργλυκαιμία και η περιτονίτιδα.¹²

Η μέθοδος αυτή επιλέγεται όταν οι άλλες δεν είναι διαθέσιμες και ο ασθενής δεν μπορεί να μεταφερθεί άμεσα σε άλλη μονάδα υγείας, στους νεφροπαθείς που είναι ήδη σε περιτοναϊκή κάθαρση και κάποιες φορές στα παιδιά λόγω της εύκολης εφαρμογής της.^{4,12,41,48}



Εικόνα 8. Πλασμαφαίρεση



Εικόνα 9. Περιτοναϊκή κάθαρση

Συμπερασματικά, η πρώτη μέθοδος εκλογής για τις περισσότερες δηλητηριάσεις είναι η αιμοδιάλυση, που κάποιες φορές μπορεί να συνδυαστεί με την προσρόφηση, για ταχεία απομάκρυνση της τοξικής ουσίας. Εν συνεχεία, αν υπάρχει αιμοδυναμική αστάθεια ή αυξημένος κίνδυνος φαινομένου rebound επιλέγεται η μέθοδος της συνεχούς αιμοκάθαρσης (CRRT), η οποία αποτελεί την πρώτη επιλογή αν ο ασθενής νοσηλεύεται στη ΜΕΘ και ο σκοπός της συνεδρίας είναι όχι τόσο η απομάκρυνση της τοξικής ουσίας αλλά η αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας.¹²

1.3.4 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι επιπλοκές της εξωνεφρικής κάθαρσης έχουν ελάχιστα μελετηθεί στα πλαίσια των δηλητηριάσεων. Εκείνες που έχουν καταγραφεί κατά την αιμοκάθαρση σε δηλητηρίαση ασθενή χωρίς ΧΝΑ είναι η υποφωσφαταιμία, η αλκαλαιμία και το σύνδρομο ρήξης της ηλεκτροχημικής ισορροπίας σε ΟΝΑ.⁴¹

Όπως και στην εφαρμογή της σε περιπτώσεις Οξείας Νεφρικής Ανεπάρκειας ή σε τελικού σταδίου Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, οι περισσότερες επιπλοκές της αιμοκάθαρσης αφορούν την τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα διπλού αυλού, ο οποίος είναι απαραίτητος για τη διενέργειά της. Οι συνηθέστερες είναι ο πνευμοθώρακας, ο τραυματισμός αρτηρίας και η αιμορραγία σε ποσοστά 1-5%. Άλλα δυσμενή συμβάματα κατά την αιμοκάθαρση είναι η υπόταση, που στην περίπτωση δηλητηρίασης μπορεί να οφείλεται στην ξενοβιοτική ουσία, οι μυϊκές κράμπες, η ναυτία και ο έμετος, οι αρρυθμίες, η αιμόλυση, οι διαταραχές ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής κυκλοφορίας, η αλλεργική αντίδραση στο φίλτρο, η εμβολή αέρα, η θρόμβωση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα και η βακτηριαιμία από την επιμόλυνσή του.^{4,13,41} Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Λοιμώξεων των ΗΠΑ (CDC) η επίπτωση της βακτηριαιμίας που σχετίζεται με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα (CRBSI) στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι 1 επεισόδιο/1000 ημέρες καθετηριασμού (cd) ενώ στη βιβλιογραφία αναφέρονται 2,5-6,6 επεισόδια/1000 cd. Υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται όταν οι καθετήρες είναι προσωρινοί, χωρίς αεροθάλαμο (cuff) και υποδόρια σήραγγα (tunnel), και όταν τοποθετούνται στη μηριαία φλέβα. Πρόκειται για συχνή και σοβαρή επιπλοκή καθώς αυξάνει τα ποσοστά θνητότητας αλλά και το κόστος νοσηλείας των ασθενών αυτών.⁴⁹⁻⁵⁵

Οι παραπάνω επιπλοκές της αιμοκάθαρσης στις περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας συνήθως κρίνονται ως αναπόφευκτες, παρά την εφαρμογή μέτρων πρόληψης, λόγω της αναγκαιότητας της μεθόδου. Στην περίπτωση, όμως, της δηλητηρίασης θα πρέπει να εξετάζονται διεξοδικά και η μέθοδος να επιλέγεται, όταν οι υπόλοιπες μη παρεμβατικές μέθοδοι κρίνονται αναποτελεσματικές, λαμβάνοντας πάντα υπόψη τη σοβαρότητα της κατάστασης του ασθενή, την προσβασιμότητα στη μέθοδο, το κόστος αλλά και την πιθανότητα εμφάνισης δυσμενών επιπλοκών.⁴

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή της συχνότητας εμφάνισης ένδειξης και διενέργειας αιμοκάθαρσης σε περιπτώσεις δηλητηρίασης στην Ελλάδα και η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας για διερεύνηση της συχνότητας εφαρμογής της μεθόδου στο εξωτερικό και της αποτελεσματικότητάς της σε επιλεγμένες τοξικές ουσίες.

3. ΜΕΘΟΔΟΣ

Σε συνεργασία με το Κέντρο Δηλητηριάσεων της χώρας πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση των ημερήσιων δελτίων καταγραφής κλήσεων και παροχής οδηγιών για περιπτώσεις δηλητηρίασης κατά το έτος 2016. Οι κλήσεις προέρχονται κατά κύριο λόγο από το κοινό και τις μονάδες υγείας και η στατική τους ανάλυση είναι ανάλογη αυτής του 2015 αλλά δεν είχε πραγματοποιηθεί από το κέντρο έως τη στιγμή εκπόνησης της μελέτης. Συγκεκριμένα, καταμετρήθηκαν τα περιστατικά στα οποία υπήρχε ένδειξη αιμοκάθαρσης ανά τοξική ουσία καθώς και εκείνα στα οποία επιβεβαιωμένα διενεργήθηκε συνεδρία, μετά από δεύτερη επικοινωνία και ενημέρωση της μονάδας προς το κέντρο.

Για τη συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύνθετη αναζήτηση βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων PUBMED, SCOPUS με λέξεις κλειδιά: dialysis or hemodialysis or hemoperfusion or extracorporeal treatment, poisoning or poison or overdose or intoxication αλλά και οι lithium, valproic acid, carbamazepine, acetaminophen or paracetamol, metformin, barbiturate, amanita, paraquat, methanol, ethylene glycol, salicylate, theophylline. Δεν υπήρχε χρονικός περιορισμός στις μελέτες που αναζητήθηκαν. Οι λέξεις κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε βάση δεδομένων ξεχωριστά και σε συνδυασμό. Οι μελέτες που βρέθηκαν αξιολογήθηκαν για τη σχετικότητά τους με το θέμα και εν τέλει συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση όσες συμφωνούσαν με τα παρακάτω κριτήρια:

- Μελέτες που αφορούσαν την συχνότητα της αιμοκάθαρσης σε περιπτώσεις δηλητηρίασης.
- Μελέτες που αφορούσαν την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης σε συγκεκριμένες τοξικές ουσίες.

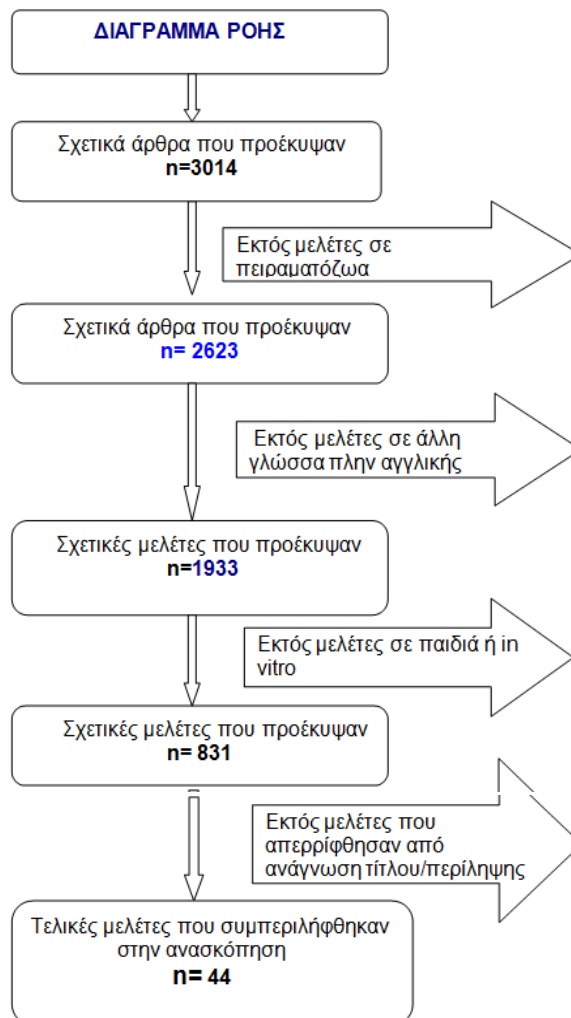
Η ηλεκτρονική αναζήτηση κατέληξε σε 3.014 δημοσιευμένες μελέτες από

τις οποίες αποκλείστηκαν:

- 391 μελέτες αφορούσαν πειραματόζωα
- 690 μελέτες που ήταν σε άλλη γλώσσα πλην της αγγλικής
- 1.102 μελέτες που πραγματοποιήθηκαν in vitro ή που αφορούσαν παιδιά
- 787 μελέτες που δεν είχαν άμεση σχέση με το θέμα.

Από τις 3.014 μελέτες τελικά επιλέχθηκαν 44 σαν τελικό δείγμα, όπως

φαίνεται και στο παρακάτω διάγραμμα ροής.



4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΕΩΝ ΣΕ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΙΣ

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία αιμοκάθαρση πραγματοποιείται σε ένα μικρό ποσοστό δηλητηριάσεων. Πιο συγκεκριμένα, το 2013, κατεγράφησαν από το Εθνικό Κέντρο Δηλητηριάσεων των Η.Π.Α. (National Poison Data System-NPDS) 2.188.013 εκθέσεις ανθρώπων σε τοξικές ουσίες, εκ των οποίων οι 20.749 ήταν σοβαρές και 1.552 θανατηφόρες. Αιμοκάθαρση διενεργήθηκε μόλις σε 2.290 περιπτώσεις, δηλαδή σε ποσοστό περίπου 0,1%.^{4,17,56,57}

Σε αναδρομική μελέτη των κέντρων δηλητηριάσεων 3 χωρών (ΗΠΑ, Δανία, Ηνωμένο Βασίλειο) και 5 κέντρων σε αντίστοιχες περιοχές του Καναδά καταγράφησαν οι περιπτώσεις των δηλητηριάσεων στις οποίες πραγματοποιήθηκε αιμοκάθαρση. Το χρονικό διάστημα που μελετήθηκε ήταν διαφορετικό σε κάθε περίπτωση. Στις ΗΠΑ, στο διάστημα 1985-2014 κατεγράφησαν 40.258 αιμοκαθάρσεις σε περιπτώσεις δηλητηρίασης σε αναλογία 65,7/100.000εκθέσεις ή 0,065%. Στη Δανία, κατά το 2014-15, πραγματοποιήθηκαν 616 αιμοκαθάρσεις με αναλογία 305,5/100.000εκθέσεις ή 0,305% ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο, στο χρονικό διάστημα 2011-13, 343 αιμοκαθάρσεις με αναλογία 232,6/100.000εκθέσεις ή 0,233%. Τέλος στον Καναδά, οι αντίστοιχες καταμετρήσεις έδειξαν 2.709 αιμοκαθάρσεις με συχνότητα 177,5/100.000εκθέσεις ή 0,177%. Το διάστημα που μελετήθηκε σε κάθε περιοχή ήταν: α) Alberta:1991-2015, β) Saskatchewan: 2001-2015, γ) Nova Scotia-PEI:2006-15, δ) Quebec: 2008-14, ε) Ontario-Manitoba: 2009-2015 και στ) British Columbia:2012-2015. Οι τοξικές ουσίες για την απομάκρυνση των οποίων χρησιμοποιήθηκε συχνότερα αιμοκάθαρση σε κάθε χώρα ήταν για τις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο η αιθυλική αλκοόλη, για τον Καναδά η μεθανόλη και για τη Δανία τα σαλυκιλικά. Ένας μεγάλος αριθμός αιμοκαθάρσεων πραγματοποιήθηκε για άτυπες τοξικές ουσίες όπως η ακεταμινοφαίνη και οι βενζοδιαζεπίνες ενώ οι καταμετρήσεις δείχνουν μια αυξανόμενη χρήση της αιμοδιάλυσης (HD), με συχνότητα και ενδείξεις που ποικίλουν γεωγραφικά.⁵⁸

Μια μεγάλη αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ για τα έτη 1985-2005 κατέγραψε 19.351 περιπτώσεις δηλητηρίασης όπου χρησιμοποιήθηκε αιμοκάθαρση. Σε αυτές η συχνότητα της αιμοδιάλυσης αυξήθηκε από

231/1.000.000 κλήσεις ή 0,023% το 1985 σε 707 ή 0,07% το 2005. Αντίθετα, η αιμοπροσρόφηση μειώθηκε από 53/1.000.000 κλήσεις ή 0,005% σε 12 ή 0,001% στο ίδιο χρονικό διάστημα, ενώ η περιτοναϊκή κάθαρση από 2.2/1.000.000 κλήσεις ή 0,0002% το 1985 σε 1,6 ή 0,0001% το 1992 και έκτοτε δεν καταγράφεται άλλη περίπτωση. Οι συνηθέστερες ουσίες για την απομάκρυνση των οποίων πραγματοποιήθηκε αιμοδιάλυση το τελευταίο διάστημα ήταν το λίθιο και η αιθυλική αλκοόλη. Το βαλπροϊκό οξύ και η ακεταμινοφαίνη ήταν οι αμέσως επόμενες, προσπερνώντας τη μεθανόλη και τη θεοφυλλίνη, στο χρονικό διάστημα 2001-2005, αν και η δηλητηρίαση με ακετομινοφαίνη δεν είναι τυπική ένδειξη. Η αιμοπροσρόφηση χρησιμοποιήθηκε περισσότερο, κατά το διάστημα 1985-2000, σε δηλητηριάσεις με θεοφυλλίνη, ενώ από το 2001 έως το 2005 σε δηλητηριάσεις με καρβαμαζεπίνη. Στοιχεία για την εφαρμογή συνεχούς αιμοδιήθησης δεν καταγράφηκαν.¹²

Στην Ελλάδα, η αντίστοιχη συλλογή πληροφοριών πραγματοποιείται στο Κέντρο Δηλητηριάσεων (ΚΔ). Μετά από μελέτη των ημερήσιων δελτίων καταγραφής κλήσεων κατά το έτος 2016, προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα:

1. Επί συνόλου 26.303 κλήσεων, κατεγράφησαν 79 περιπτώσεις με σοβαρή ένδειξη αιμοκάθαρσης (0,3%) εκ των οποίων στα 46 επιβεβαιώθηκε η χρήση της (0,2%), ενώ στα υπόλοιπα 33 δεν υπήρχε αντίστοιχη ενημέρωση.
2. Αιμοκάθαρση συστήθηκε σε σοβαρές δηλητηριάσεις με λίθιο, σαλυκιλικά, βαλπροϊκό οξύ, αιθυλική αλκοόλη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και φυτοφάρμακα όπως το παραθεϊό. Ο αριθμός των περιστατικών ανά ουσία στα οποία συστήθηκε αιμοκάθαρση και σε όσων επιβεβαιώθηκε η χρήση της φαίνεται στον πατακάτω πίνακα. (Πίνακας 6)

Πίνακας 6. Αριθμός περιστατικών ανά ουσία στα οποία συστήθηκε αιμοκάθαρση από το ΚΔ κατά το 2016 και όσων επιβεβαιώθηκε η εφαρμογή της

| ΤΟΞΙΚΗ ΟΥΣΙΑ | ΑΡΙΘΜ.ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΕΝΔΕΙΞΗ ΑΜΚ | ΑΡΙΘΜ.ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΗ ΑΜΚ |
|------------------------------------|--|---|
| Λίθιο | 25 | 18 |
| Σαλυκιλικά | 8 | 4 |
| Βαλπροϊκό οξύ | 10 | 8 |
| Αλκοόλ | 13 | 4 |
| Καρβαμαζεπίνη/ οξυκαρβαμαζεπίνη | 6 | 2 |
| Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά | 5 | 2 |
| Άλλες ουσίες | 12 | 0 |
| ΣΥΝΟΛΟ | 79 | 38 |

Φαρμακευτικές δηλητηριάσεις όπου υπήρχε κατανάλωση συνδυασμού φαρμάκων, π.χ. αντικαταθλιπτικών/αντιψυχωσικών, καταχωρήθηκαν στην κατηγορία του φαρμάκου εκείνου που ελήφθηκε σε τοξικότερη δόση.

3. Επιπλέον σημειώθηκαν 3 βαριά περιστατικά δηλητηρίασης όπου πραγματοποιήθηκε αιμοκάθαρση, όχι για απομάκρυνση της τοξικής ουσίας αλλά για:
 - Αντιμετώπιση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ), μετά από δηλητηρίαση με α) παρακεταμόλη, β) μανιτάρια.
 - Διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης (ΜΟ) μετά από δηλητηρίαση με αιθυλική αλκοόλη.
4. Η μηνιαία κατανομή των αιμοκαθάρσεων που συστήθηκαν για αντιμετώπιση δηλητηρίασης φαίνεται στον παρακάτω πίνακα. (Πίνακας 7)

Πίνακας 7. Μηνιαία κατανομή περιστατικών δηλητηρίασης στα οποία συστήθηκε αιμοκάθαρση από το ΚΔ κατά το 2016

| ΜΗΝΑΣ | ΑΡΙΘΜ.ΠΕΡΙΣΤ/ΚΩΝ | ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΗ ΟΥΣΙΑ |
|---------------|-------------------------|------------------------------------|
| Ιανουάριος | 8 | Λίθιο, σαλυκιλικά |
| Φεβρουάριος | 4 | Λίθιο, αλκοόλ, αντιεπ/κά |
| Μάρτιος | 1 | Λίθιο |
| Απρίλιος | 7 | Λίθιο, σαλ/κά, αντιεπ/κά, παραθείο |
| Μάιος | 8 | Αλκοόλ, λίθιο |
| Ιούνιος | 2 | Lyrica, Minitran |
| Ιούλιος | 12 | Λίθιο, αντιεπ/κά,αλκοόλ |
| Αύγουστος | 13 | Λίθιο, αλκοόλ, βαλπροϊκό |
| Σεπτέμβριος | 8 | Λίθιο, σαλ/κά, βαλπροϊκό |
| Οκτώβριος | 11 | Λίθιο, αλκοόλ, μεθανόλη |
| Νοέμβριος | 5 | Αλκοόλ,σαλ/κά, φυτοφ/κα |
| ΣΥΝΟΛΟ | 79 | |

Μειονέκτημα της καταγραφής αποτέλεσε η ελλιπή ενημέρωση από πλευράς των νοσοκομείων προς το ΚΔ για την πραγματοποίηση εξωνεφρικής κάθαρσης, για τη μέθοδο που επιλέχτηκε, για την αποτελεσματικότητα, τις τυχόν επιπλοκές και την πορεία του περιστατικού.

4.2 ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ ΣΕ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΟΥΣ ΤΟΞΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

4.2.1 ΑΚΕΤΑΜΙΝΟΦΑΙΝΗ

Συνώνυμη με την παρακεταμόλη, η ακεταμινοφαίνη χρησιμοποιείται ευρέως, χωρίς συνταγογράφηση, ως αναλγητικό, αντιπυρετικό και καταλαμβάνει την πρώτη θέση στη δηλητηρίαση από φάρμακα.⁶ Στις ΗΠΑ, το 2012, περίπου το 1/5 (18,9%) των θανατηφόρων δηλητηριάσεων οφείλονταν σε υπερκατανάλωση ακεταμινοφαίνης, ποσοστό υψηλό παρά την ύπαρξη του αντιδότη N-ακετυλοκυστεΐνη (NAC).⁵⁹ Οι μεγαλύτερες βλάβες που προκαλεί είναι στο ήπαρ, όπου κυρίως μεταβολίζεται και απεκκρίνεται, ενώ ΟΝΑ και συγκεκριμένα Οξεία Σωληναριακή Νέκρωση (ΟΣΝ)

εμφανίζεται σε ποσοστό 2-10%.⁶⁰ Τις πρώτες 24 ώρες τα συμπτώματα είναι ανορεξία, ναυτία, έμετοι που μπορεί να οδηγήσουν σε ΜΟ με συνοδά συμπτώματα από το κυκλοφορικό όπως αρρυθμίες. Μετά το 3^ο 24ωρο εμφανίζονται σημεία ηπατικής νέκρωσης με εικόνα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ίκτερο, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.⁶

Η ακεταμινοφαίνη έχει VD 0,8-1,0 L/kg αλλά μικρή πρωτεϊνική δέσμευση (25%), μικρό M.B. (151,2 Da) και χρόνο ημίσειας ζωής 2 ώρες σε θεραπευτική δόση και έως 12 ώρες σε υπερδοσολογία. Αν και τα χαρακτηριστικά αυτά καθιστούν δυνατή την εξωνεφρική κάθαρση της ουσίας, η μέθοδος χρησιμοποιείται σπάνια λόγω της ύπαρξης εναλλακτικής αντιμετώπισης (πλύση στομάχου, χορήγηση ενεργού άνθρακα και του αντιδότη NAC), και ενδείκνυται σε περιπτώσεις λήψης μεγάλων δόσεων παρακεταμόλης, σε καθυστερημένη αντιμετώπιση (>10 ώρες) και σε εκδηλώσεις ηπατικής ανεπάρκειας. Πιο συγκεκριμένα, ένδειξη για αιμοκάθαρση υπάρχει όταν η ακεταμινοφαίνη έχει συγκέντρωση στο αίμα πάνω από 1.000 mg/L ή πάνω από 700 mg/L με σημεία μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και δεν έχει χορηγηθεί NAC, ή σε συγκέντρωση πάνω από 900 mg/L και σημεία μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας παρά τη χορήγηση NAC. Στις περιπτώσεις αυτές η αιμοκάθαρση πραγματοποιείται παράλληλα με τη χορήγηση του αντιδότη ενώ η μέθοδος που επιλέγεται είναι συνήθως η αιμοδιάλυση και ακολούθως η συνεχής αιμοδιήθηση αλλά και η MARS.^{6,59}

Μέχρι το 2014, οπότε και πραγματοποιήθηκε η ανασκόπηση της ομάδας EXTRIP είχαν δημοσιευτεί 24 άρθρα σχετικά με την εξωνεφρική κάθαρση σε δηλητηρίαση με ακεταμινοφαίνη (1 κλινική δοκιμή, 1 μελέτη παρατήρησης, 2 μελέτες φαρμακοκινητικής και 20 μελέτες περίπτωσης)⁵⁹. Συνολικά μελετήθηκαν 135 ασθενείς αλλά μόνο στους 54 υπήρχαν πληροφορίες για την φαρμακοκινητική της τοξικής ουσίας και σημειώθηκαν 23 θάνατοι. Τα χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα των μελετών αυτών φαίνονται στους παρακάτω πίνακες. (Πίνακες 8, 9, 10)

Η μοναδική κλινική δοκιμή δημοσιεύτηκε το 1974 από τους Gazzard et al και σύγκρινε την κλινική πορεία 8 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με αιμοπροσρόφηση με την πορεία άλλων 8 που δεν έλαβαν θεραπεία.⁶¹ Σε καμία

ομάδα δε χορηγήθηκε αντίδοτο καθώς δεν ήταν ακόμα διαθέσιμο. Αν και στην πρώτη ομάδα οι ασθενείς ήταν σε βαρύτερη κατάσταση, με υψηλότερα επίπεδα ακεταμινοφαίνης (305 mg/L vs 238 mg/L) και το χρονικό διάστημα έκθεσης-αντιμετώπισης μεγαλύτερο (5h vs 3h) τα κλινικά αποτελέσματα δε διέφεραν σημαντικά (1 θάνατος στην ομάδα παρέμβασης vs 0 θάνατοι στην ομάδα ελέγχου). Η ανομοιογένεια των δύο ομάδων αποτελεί περιορισμό της μελέτης.

Πίνακας 8: Χαρακτηριστικά-Αποτελέσματα μελετών⁵⁹

| Article | Study | ECTR | Peak [APAP] mg/L | [APAP] Time PI (h) | NAC received | Number | Survival | Deaths | Unknown |
|-------------------------------|---------------|--------------|------------------|--------------------|------------------------------|----------------------|----------|--------|---------|
| Gazzard, 1974 ³⁹ | RCT | HP | 305 | ~5 | No | 8 | 7 | 1 | 0 |
| | | None | 238 | ~3 | No | 8 | 8 | 0 | 0 |
| Higgins, 1996 ⁴⁰ | Observational | HP, HD | NR | >42 | > 15 h PI (40%) | 33 | 18 | 15 | 0 |
| | | | NR | <42 | > 15 h PI (39%) | 18 | 16 | 2 | 0 |
| | | None | NR | >42 | > 15 h PI (43%) | 12 | 12 | 0 | 0 |
| | | | NR | <42 | > 15 h PI (43%) | 10 | 10 | 0 | 0 |
| Farid, 1972 ⁴⁹ | Case Series | HD 3–12 h PI | 10–575 | <12 | No NAC | 7 | 7 | 0 | 0 |
| Rigby, 1978 ⁵⁵ | Case Report | HP 8 h PI | 440 | 2 | Cysteamine 6 h PI | 1 | 1 | – | – |
| Helliwell, 1980 ⁵⁰ | Case Report | HP | 150 | 12 | No | 1 | 1 | – | – |
| Helliwell, 1981 ⁴¹ | Case Series | HP | 150–262 | 11.5–24.5 | No | 7 | 5 | 2 | – |
| Pond, 1982 ⁵⁴ | Case Report | HD | 486 | ~20 | NAC IV and PO | 1 | 1 | 0 | – |
| Raper, 1982 ¹⁵ | Case Report | HP 17 h PI | 1150 | NR | NAC 17 h PI | 1 | 0 | 1 | – |
| Lederman, 1983 ⁵² | Case Report | ET | 150 | 16 | No | 1 | 0 | 1 | – |
| Bentur, 1984 ⁴⁴ | Case Report | HP | 86 m | 20 | IV NAC | 1 | 1 | 0 | – |
| Lieh-Lai, 1984 ⁵³ | Case Report | HD 12 h PI | 863 | 5 | IV NAC 8 h PI | 1 | 1 | 0 | – |
| Roberts, 1984 ⁵⁶ | Case Report | ET 12 h | 100 | 6 | No | 1 | 1 | – | – |
| Balikova, 1987 ⁴³ | Case Report | HP | 43.7 | NR | NR | 1 | – | – | 1 |
| Claass, 1993 ⁴⁵ | Case Report | ET | 60 | ~8 | No | 1 | 1* | – | – |
| Eisele, 1995 ⁴⁸ | Case Report | HP | 356 | 7 | PO NAC not tolerated | 1 | 1 | 0 | – |
| Wu, 1999 ⁵⁸ | Case Report | HD | 210 | 12 | PO NAC 16 h PI not tolerated | 1 | 1 | 0 | – |
| Ash, 2002 ⁴² | Case Series | LD | 6–401 | 16–48 | PO NAC | 8 | 8 | 0 | – |
| Lai, 2004 ⁵¹ | Case Report | HD | 171–310 | 8–12 | PO NAC | 2 | 2 | – | – |
| | | | 716 | ~16 | IV NAC 16 h PI | 1 | 1 | 0 | – |
| Donovan, 2005 ⁴⁷ | Case Series | HD | NR | Late | IV NAC | 3 acute 3 chronic | 6 | 0 | – |
| Patil, 2009 ¹⁶ | Case Report | CVVHDF | 714 | 22 post arrival | IV NAC Unknown time | 1 | 0 | 1 | – |
| de Geus, 2010 ⁴⁶ | Case Report | LD | 400 | 7 | IV NAC 8 h PI | 1 | 1 | 0 | – |
| Wiegand, 2010 ⁵⁷ | Case Report | CVVHDF | 816 | 1.5 | IV NAC | 1 | 1 | 0 | – |

LD: liver dialysis, ET: exchange transfusion, HD: intermittent hemodialysis, CVVHDF: continuous veno-venous hemodiafiltration, HP: hemoperfusion. PI: post-ingestion * with permanent CNS sequelae.

Πίνακας 9: Συνοπτικά αποτελέσματα φαρμακοκινητικής⁵⁹

| Total patients 54 | TPE | PD | HP | HD | CRRT | ET | Liver dialysis |
|-------------------------------|-----|----|----|----|------|----|----------------|
| Number of TK patients graded: | | | | | | | |
| Dialyzable | – | – | 11 | 8 | – | – | – |
| Moderately dialyzable | – | – | 6 | 2 | – | 1 | 1 |
| Slightly dialyzable | – | – | 3 | – | 1 | – | 10 |
| Not dialyzable | – | – | – | – | – | 1 | – |
| Number of PK patients graded: | | | | | | | |
| Dialyzable | – | – | – | – | – | – | – |
| Moderately dialyzable | – | – | – | 6 | – | – | – |
| Slightly dialyzable | – | – | – | 4 | – | – | – |
| Not dialyzable | – | – | – | – | – | – | – |

PK: pharmacokinetics, TK: toxicokinetics, TPE: Therapeutic plasma exchange, HD: Hemodialysis, HP: Hemoperfusion, CRRT: Continuous renal replacement therapy, ET: Exchange transfusion.

Πίνακας 10: Αναλυτικά αποτελέσματα φαρμακοκινητικής⁵⁹

| Article | Study | ECTR | Peak [APAP] | N | Half-Life or Removal in grams | Clearance | Dialyzability |
|-------------------------------|-------------|------|--------------|----|--|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Gazzard, 1974 ³⁹ | RCT | HP | 305 mg/L | 8 | 8. h to 3. h in 2 h (37.5%) 5.0 h to 2.5 h in 4 h (50%) 6. h to 2. in 6 h (33.3%) 8 h to 1.75 h in 4 h (21.8%) 5.5 h to 2.5 h (45%) 6. h to 1.5 in 3 h (25%) 7.5 h to 2. h in 4 h (26.6%) 9. h to 4. h in 9 h (44.4%) | N/R | M S M D M M M M |
| Oie, 1975 ⁶¹ | PK | HD | N/R | 4 | 127 min to 69 min (54%) 147 min to 83 min (56%) 120 min to 70 min (58%) 128 min to 60 min (47%) | 112–215 mL/min 11% ingested dose | S S S S |
| Marbury, 1980 ⁶² | PK | HD | N/R | 6 | 11% ingested dose | avg 112 mL/min | M |
| Rigby, 1978 ⁵⁵ | Case Report | HP | 490 mg/L | 1 | 6.7 h to 2.2 h (32.8%) | 50–120 mL/min | M |
| Helliwell, 1980 ⁵⁰ | Case Report | HP | 150 mg/L | 1 | 41 h to 3.6 h (8.0%) 4.75 g out of 8.89 g in 6 h | N/R | D |
| Helliwell, 1981 ⁴¹ | Case Series | HP | 150–262 mg/L | 7 | 4.3–2.3 (53%) 13.6–1.0 (7%) 3.6–2.1 (58%) 50–3.8 (7.6%) 84–4 (4.7%) 8.9–1.0 (11%) 77–1.1 (1.4%) | 73–180 mL/min | S D S D D D D |
| Pond, 1982 ⁵⁴ | Case Report | HD | 486 mg/L | 1 | 14 h vs to 1.3 h to 3 h after (9%) | 144 mL/min | D |
| Raper, 1982 ¹⁵ | Case Report | HP | 1150 mg/L | 1 | Calculated removal of 26.5 g (7%) | 127–295 mL/min | D |
| Bentur, 1984 ⁴⁴ | Case Report | HP | 86 mg/L | 1 | 6.4 h vs 2.7 (42%) | 176 mL/min | D |
| Lieh-Lai, 1984 ⁵³ | Case Report | HD | 863 mg/L | 1 | 11.8 h to 2.6 h 28% removed (2.8 g) | 600–2160 mL/min | D |
| Roberts, 1984 ⁵⁶ | Case Report | ET | 260 mg/L | 1 | No change with ET | | N |
| Claass, 1993 ⁴⁵ | Case Report | ET | 60 mg/L | 1 | 8 h vs 5.13 (64%) | N/R | M |
| Eisele, 1995 ⁴⁸ | Case Report | HP | 356 mg/L | 1 | 0.9 h HP vs 7.1 h before (12.6%) | N/R | D |
| Wu, 1999 ⁵⁸ | Case Report | HD | 210 mg/L | 1 | 7.2 h vs 2.6 h v 7.5 h after (36%) | 109–163 mL/min | M |
| Ash, 2002 ⁴² | Case Series | LD | 6–310 mg/L | 10 | 10% removed | 140 mL/min | S |
| Lai, 2004 ⁵¹ | Case Report | HD | 716 mg/L | 1 | 20 h vs 2.8 h (14%) 9.75 g of 75 g (15%) | N/R | M |
| Donovan, 2005 ⁴⁷ | Case Series | HD | NR | 6 | 12.8 h vs 2.2 h (17.1%) | N/R | D |
| deGeus, 2010 ⁴⁶ | Case Report | LD | 400 mg/L | 1 | 3.4 vs 1.2 h (35%) | N/R | M |
| | | MARS | | | | | |
| Wiegand, 2010 ⁵⁷ | Case Report | CVVH | 816 mg/L | 1 | 11.1 h on CVVH vs 5.6 h after | 42 mL/min | S |

S: slight, M: Moderate, D: dialyzable.

Οι Higgins et al, το 1996 δημοσίευσαν μια μελέτη παρατήρησης 73 ασθενών οι οποίοι προσήλθαν στο νοσοκομείο με δηλητηρίαση από παρακεταμόλη και δεν έλαβαν NAC τις πρώτες 15 ώρες.⁶² Οι 51 (ομάδα παρέμβασης) αντιμετωπίστηκαν με καθημερινή εξωνεφρική κάθαρση (αιμοπροσρόφηση, αιμοδιάλυση ή συνδυασμό τους ανάλογα με τα επίπεδα παρακεταμόλης και την εμφάνιση εγκεφαλοπάθειας), ενώ οι υπόλοιποι (ομάδα ελέγχου), είχαν παρόμοια χαρακτηριστικά και αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Στο 40% περίπου των ασθενών χορηγήθηκε αντίδοτο NAC. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ακεταμινοφαίνης μειώθηκε σημαντικά κατά την αιμοπροσρόφηση (από 16,2 h σε 3,2h). Η θνητότητα ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα παρέμβασης (17 θάνατοι vs 0), αλλά η πλειοψηφία των ασθενών αυτών διακομίστηκε στο νοσοκομείο και έλαβε θεραπεία καθυστερημένα (>42h), σε βαρύτερη κατάσταση και με υψηλότερα επίπεδα ακεταμινοφαίνης. Η ανομοιογένεια των 2 ομάδων και η έλλειψη μετρήσεων των επιπέδων της τοξικής ουσίας και η έλλειψη πληροφοριών για συγχορηγήσεις αποτελούν περιορισμούς της μελέτης.

Οι μελέτες περίπτωσης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Διαφορές στην ποσότητα της τοξικής ουσίας που καταναλώθηκε και στο χρόνο μέχρι τη χορήγηση του αντιδότη δεν επιτρέπουν την κατάταξη των ασθενών ανάλογα με τον κίνδυνο και την αναμενόμενη έκβαση. Οι περισσότεροι όμως παρουσίαζαν υψηλά επίπεδα (>150 mg/L) παρακεταμόλης, μεταβολική οξέωση και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, τα οποία βελτιώθηκαν γρήγορα κατά την εξωνεφρική κάθαρση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής μειώθηκε σημαντικά και ο ρυθμός απομάκρυνσης της ουσίας αυξήθηκε αντίστοιχα.⁵⁹

Η χρήση της αιμοκάθαρσης για την αντιμετώπιση της ONA, που μπορεί να εμφανιστεί μετά από δηλητηρίαση από ακεταμινοφαίνη λόγω ΟΣΝ, μελετήθηκε από τους Mietka-Ciszowska et al το 2012.⁶³ Η μελέτη αφορούσε περίπτωση λήψης 17 γρ. ακεταμινοφαίνης που κατά την εισαγωγή είχε υψηλές τιμές τρανσαμινασών (AST: 19.350 U/L, ALT: 11.760 U/L), ενώ η κρεατινίνη προοδευτικά αυξανόταν φτάνοντας την τιμή των 588 μmol/L την 5^η μέρα από τη λήψη. Η ασθενής υποβλήθηκε σε μία συνεδρία αιμοδιαδίθησης και 4 αιμοδιάλυσης με σταδιακή βελτίωση τόσο των τρανσαμινασών και της ηπατικής λειτουργίας όσο και κρεατινίνης και επομένως της νεφρικής λειτουργίας.

Το 2016 οι Ghannoum et al δημοσίευσαν την περίπτωση ασθενούς η οποία διακομίσθηκε στο νοσοκομείο 60 λεπτά μετά τη λήψη 100 gr ακεταμινοφαίνης και άγνωστης ποσότητας ιβουπροφαίνης και αιθανόλης.⁶⁴ Η ασθενής ήταν σε κωματώδη κατάσταση, διασωληνώθηκε ενώ οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν μεταβολική οξέωση (γαλακτικό οξύ: 8,6 mmol/L) και τοξικά επίπεδα ακεταμινοφαίνης (981μg/ml). Αρχικά χορηγήθηκε NAC σε δόση που μειώθηκε όταν πραγματοποιήθηκε 4ωρη αιμοδιάλυση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ακεταμινοφαίνης ήταν 5,2 ώρες πριν την αιμοδιάλυση, 1,9 ώρες κατά την αιμοδιάλυση και 3,6 ώρες μετά από αυτήν. Η κάθαρση της ακεταμινοφαίνης και της ακετυλοκουστεΐνης κατά την αιμοδιάλυση ήταν 160,4 ml/min και 190,3 ml/min αντίστοιχα, ενώ συνολικά απομακρύνθηκαν με αυτήν 20,6 g από την πρώτη και 17,9 g από τη δεύτερη ουσία. Η ασθενής εμφάνισε μεγάλη βελτίωση και πήρε εξιτήριο σε 48 ώρες.

Το 2017 οι Serjeant et al δημοσίευσαν μελέτη περίπτωσης στην οποία μία 23χρονη μετά από λήψη υψηλής δόσης παρακεταμόλης διακομίσθηκε καθυστερημένα στο νοσοκομείο.⁶⁵ Αν και αρχικά χορηγήθηκε αντίδοτο (NAC), πολύ γρήγορα αποφασίστηκε η αντιμετώπιση με αιμοκάθαρση λόγω των πολύ υψηλών επιπέδων και της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας. Η εξωνεφρική κάθαρση είχε πολύ καλά αποτελέσματα και η ασθενής ανένηψε γρήγορα με τη βοήθεια της υποστηρικτικής θεραπείας.

4.2.2 ΑΛΚΟΟΛΕΣ

Οι περισσότερες δηλητηριάσεις με αλκοόλες οφείλονται σε υπερκατανάλωση αλκοόλ (**αιθανόλη**), συνήθως ερασιτεχνικής απόσταξης (**μεθανόλη**) ή σε λήψη αντιψυκτικής ή άλλης βιομηχανικής ουσίας (**αιθυλενογλυκόλη, ισοπροπανόλη** κλπ). Οι δηλητηριάσεις αυτές μπορεί να είναι θανατηφόρες καθώς προκαλούν καταστολή του ΚΝΣ, βαρεία μεταβολική οξέωση και πολυοργανική ανεπάρκεια. Σε βαρεία κλινική εικόνα ή σε λήψη μεγάλης ποσότητας εφαρμόζεται εξωνεφρική κάθαρση για απομάκρυνση της τοξικής ουσίας και διόρθωση της οξέωσης και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, καθώς οι ουσίες αυτές απομακρύνονται αποτελεσματικά λόγω των φαρμακοκινητικών τους χαρακτηριστικών (χαμηλό MB, μικρός VD και πρωτεϊνική δέσμευση). Συνήθως όμως, αρκεί η συντηρητική αντιμετώπιση η οποία για την αιθανόλη περιλαμβάνει

χορήγηση γλυκόζης και θειαμίνης στους αλκοολικούς, ενώ για τη μεθανόλη και την αιθυλενογλυκόλη χορήγηση αντιδότη φορμιπιζόλη ή αιθανόλη (για την απομάκρυνση των οποίων μπορεί να χρειαστεί αιμοκάθαρση). Σε κάθε περίπτωση είναι απαραίτητη η επείγουσα υποστηρικτική αντιμετώπιση των διαταραχών όλων των συστημάτων.^{6,12,41}

Το χρονικό διάστημα 2000-2002 στις ΗΠΑ καταγράφησαν 2.418 περιστατικά δηλητηρίασης με μεθανόλη, εκ των οποίων τα 193 ήταν μεγάλης τοξικότητας και τα 12 κατεληξαν.⁶⁶ Το 2015 οι Roberts et al (EXTRIP group) δημοσίευσαν συστηματική ανασκόπηση η οποία περιλάμβανε 15 κλινικές δοκιμές και 190 μελέτες περίπτωσης με 1.004 ασθενείς εκ των οποίων οι 210 είχαν τοξικοκινητικά δεδομένα.⁶⁷ (Πίνακας 11)

Πίνακας 11: Κατάταξη μελετών-ασθενών⁶⁷

| Type of Study | Full-Text Articles Obtained | No. of Articles Included in Toxicokinetic Analysis | No. of Patients Included in Toxicokinetic Analysis | No. of Patients Included in Clinical Analysis |
|--|-----------------------------|--|--|---|
| Randomized controlled trials | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Controlled nonrandomized observational studies | 15 | 4 | 37 | 458 |
| Case reports/series | 190 | 72 | 173 | 546 |

Η έλλειψη τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και η μικρή ισχύς των μελετών περίπτωσης δεν επιτρέπουν τη εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Σε όλες, όμως, τις παραπάνω μελέτες παρατηρείται βελτίωση της κλινικής εικόνας και των βιοχημικών δεικτών και ενίσχυση της απομάκρυνσης της μεθανόλης κατά την εξωνεφρική κάθαρση. (Πίνακας 12)

Πίνακας 12: Επίδραση της εξωνεφρικής κάθαρσης στη φαρμακοκινητική της μεθανόλης⁶⁷

| Type of Extracorporeal Treatment | Methanol Clearance (mL/min) | | | Methanol $T_{1/2}$ (hr) | | | Formate $T_{1/2}$ (hr) | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------|----------|-------------------------|----------|----------|------------------------|----------|----------|
| | Average | Range | <i>n</i> | Average | Range | <i>n</i> | Average | Range | <i>n</i> |
| Intermittent hemodialysis | 208 | 77–400 | 38 | 3.4 | 0.6–13.1 | 114 | 3.0 | 0.6–10.3 | 39 |
| Sorbent hemoperfusion | | | | 6.87 | 6.87 | 1 | 1.0 | 1 | 1 |
| Peritoneal dialysis | 37 | 5–70 | 2 | 13 | 2–49 | 13 | | | |
| Continuous renal replacement therapy | 36.7 | 17–48 | 3 | 8.6 | 3.5–12 | 4 | | | |

$T_{1/2}$ = half-life.

^aPatients who had more than one ECTR may appear at more than one place.

^bData obtained in the initial search. A subsequent publication reported median half-lives: methanol 3.7 hr by intermittent hemodialysis (*n* = 11) and 8.1 hr by continuous venovenous hemodialysis (filtration) (*n* = 13), and formate 1.6 and 3.6 hr, respectively; both *p* < 0.001 (47).

Οι Brent et al στη μελέτη που δημοσίευσαν το 2012 αναφέρουν πως όσοι ασθενείς έκαναν αιμοδιάλυση εκτός από τη χορήγηση του αντιδότη φορμεπιζόλη είχαν σημαντική και ταχεία μείωση στα επίπεδα της τοξικής ουσίας σε αντίθεση με όσους έλαβαν μόνο το αντίδοτο, στους οποίους η συγκέντρωση της μεθανόλης παρέμενε υψηλή ακόμα και 60 ώρες από τη λήψη.⁶⁸

Όσον αφορά την αιθυλενογλυκόλη, η αναδρομική μελέτη παρακολούθησης των Mydlik et al το (2002) αναφέρεται σε 20 ασθενείς οι οποίοι είχαν υποστεί οξεία δηλητηρίαση από την εν λόγω ουσία και προσήλθαν σε τρία νοσοκομεία της κατά τα έτη 1972-2001.⁶⁹ Οι ασθενείς παρουσίασαν νευρολογικά συμπτώματα, σοβαρή μεταβολική οξέωση, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια και αντιμετωπίστηκαν αρχικά με χορήγηση αιθανόλης. Η μεταβολική οξέωση διορθώθηκε σε 15 από αυτούς με αιμοδιάλυση με διττανθρακικά ενώ η ταυτόχρονη εφαρμογή αιμοπροσρόφησης (με ενεργό άνθρακα) κατά την πρώτη αιμοδιάλυση σε 4 ασθενείς βελτίωσε το ουραιμικό σύνδρομο.

4.2.3 ANΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ

Οι περισσότερες δηλητηριάσεις με αντιεπιληπτικά οφείλονται σε υπερβολική δόση βαλπροϊκού οξέος και καρβαμαζεπίνης. Λόγω της ευρείας χρήσης τους σε νευρολογικές και ψυχιατρικές νόσους, η συχνότητα των περιστατικών (σκόπιμης συνήθως) υπερδοσολογίας είναι αρκετά μεγάλη.⁷⁰ Το 2013 στις ΗΠΑ καταγράφησαν 7.776 περιστατικά με βαλπροϊκό, στα 2.923 εκ των οποίων ήταν το μοναδικό φάρμακο που καταναλώθηκε, τα 65 ήταν βαρεία και 2 κατέληξαν.⁷¹ Την προηγούμενη χρονιά σημειώθηκαν 4.149 εκθέσεις σε υπερβολική δόση καρβαμαζεπίνης, το 14% των οποίων ήταν αρκετά τοξικές.⁷² Σε σοβαρή δηλητηρίαση από τις ουσίες αυτές ο ασθενής εμφανίζει διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, κώμα, σπασμούς, καταστολή της αναπνοής,υπόταση, αρρυθμίες, μεταβολική οξέωση, ΟΝΑ και καρδιαναπνευστική ανακοπή. Εκτός από την υποστήριξη των βασικών λειτουργιών και την αρχική απομάκρυνση της τοξικής ουσίας με χορήγηση ενεργού άνθρακα και καθολική έκπλυση του εντέρου σε πολύ τοξικά επίπεδα, επιδεινούμενη κλινική εικόνα ή ΟΝΑ εφαρμόζεται εξωνεφρική κάθαρση. Θεωρούνται μέτρια διυλισιμα φάρμακα κυρίως λόγω της υψηλής πρωτεϊνικής τους δέσμευσης, η οποία όμως μειώνεται όταν αυτά είναι σε τοξικά επίπεδα. Η μέθοδος που προτιμάται συνήθως είναι η αιμοδιαδίθηση με

υψηλής διαβατότητας φίλτρα, η αιμοπροσρόφηση και η συνεχής αιμοδιήθηση σε αιμοδυναμική αστάθεια και φαινόμενα rebound.^{6,17,41}

Σύμφωνα με τους Ghannoum et al, έως το 2012 είχαν δημοσιευτεί 79 μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με δηλητηρίαση από βαλπροϊκό στους οποίους εφαρμόστηκε αιμοκάθαρση (70 μελέτες περίπτωσης, 1 μελέτη παρακολούθησης, 1 μελέτη παρατήρησης, 7 φαρμακοκινητικές μελέτες).⁷¹ Συνολικά μελετήθηκαν 82 ασθενείς (οι 55 με δεδομένα φαρμακοκινητικής), τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των οποίων φαίνονται στον παρακάτω πίνακα. (Πίνακας 13)

Πίνακας 13: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με τοξικότητα βαλπροϊκού⁷¹

| | | |
|-------------------------------|---|-------------------------|
| Demographics | Average age (years) | 27.9 (range: 0.2–62) |
| | % Male | 36.5% |
| Poisoning exposure | Form | |
| | Modified-release VPA | 25.6% |
| | Regular-release VPA | 74.4% |
| | Mean number of co-ingestants | 0.6 (range: 0–6) |
| | Mean acute VPA ingestion (grams) | 39.8 (range: 4–160) |
| | Mean VPA peak concentration (mg/L) | 974.5 (range: 132–2493) |
| | Delay between acute exposure and admission (hours) | 5.0 (1–24) |
| Symptoms and signs** | Decreased consciousness | 96.3% |
| | Seizure(s) | 11.0% |
| | Metabolic acidosis | 28.0% |
| | Elevated lactate | 23.2% |
| | Respiratory depression | 65.9% |
| | Peak ammonia concentration (μmol/L) | 319.4 (range: 30–1052) |
| | Cerebral edema | 7.3% |
| | Thrombocytopenia | 14.6% |
| | Hypotension | 39.0% |
| | Hypematremia | 4.9% |
| Other treatments administered | AC | 58.5% |
| | MDAC | 11.0% |
| | Mechanical ventilation | 62.2% |
| | L-carnitine | 25.6% |
| | Vasopressors | 23.2% |
| Extracorporeal treatments | Mean time from admission to ECTR initiation (hours) | 13.3 (range: 2–48) |
| | Hemodialysis | 45.1% |
| | Hemoperfusion | 12.2% |
| | CRRT | 14.6% |
| | Hemoperfusion–hemodialysis in series | 7.3% |
| | Therapeutic plasma exchange | 1.2% |
| | Liver support therapy | 2.4% |
| | Other | 3.7% |
| | More than 1 ECTR | 10.9% |
| Outcome | Death | 0%*** |

VPA, valproic acid; ECTR, extracorporeal treatments; AC, activated charcoal; MDAC, multiple-dose activated charcoal.

*These only include cases in which patient data could be extracted.

**Symptoms and other treatments were often underreported in case reports, so the real incidence is likely higher.

***2 deaths were reported in the cohort from Spiller et al, but there were none from reported cases.

Η μελέτη παρατήρησης από τους Singh et al (2004), αφορούσε ασθενείς με τοξικά επίπεδα βαλπροϊκού και συγκεκριμένα 6 άτομα που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση και 26 που δεν υποβλήθηκαν.⁷³ Όλοι οι ασθενείς επιβίωσαν με πλήρη νευρολογική αποκατάσταση, αν και εκείνοι στην ομάδα αιμοκάθαρσης ήταν σε βαρύτερη κατάσταση, γεγονός που περιορίζει την ισχύ της μελέτης.

Στη μελέτη των Al Aly et al (2005) περιγράφεται η περίπτωση 35χρονου άνδρα με διπολική διαταραχή ο οποίος διακομίσθηκε στο νοσοκομείο 3 ώρες μετά τη λήψη 120 δισκίων (30gr) βαλπροϊκού οξέος.⁷⁴ Αρχικά ήταν ληθαργικός και αντιμετωπίστηκε με χορήγηση ενεργού άνθρακα, αλλά 4 ώρες αργότερα έπεσε σε κώμα με καταστολή της αναπνοής και αιμοδυναμική αστάθεια. Εισήλθε στη ΜΕΘ, όπου διασωληνώθηκε, χορηγήθηκαν ινóτροπα και εφαρμόστηκε αιμοδιάλυση και αιμοπροσρόφηση στη σειρά για 4 ώρες. Τα επίπεδα βαλπροϊκού από 573 μg/ml μειώθηκαν σε 268 μg/ml στο τέλος της συνεδρίας ενώ 3 ώρες αργότερα αυξήθηκαν στην τιμή των 343 μg/ml. Για την αντιμετώπιση του rebound εφαρμόστηκε συνεχής αιμοδιαδίθηση συνολικής διάρκειας 18 ωρών και διεκόπη όταν τα επίπεδα έφτασαν στην τιμή των 118 μg/ml. Ο ασθενής σταθεροποιήθηκε αιμοδυναμικά και αποσωληνώθηκε την επόμενη μέρα.

Οι υπόλοιπες μελέτες περίπτωσης περιέγραφαν κυρίως βαρεία περιστατικά που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ και στα οποία εφαρμόστηκε αιμοκάθαρση με τα παρακάτω αποτελέσματα. (Πίνακας 14). Η χρήση της σχετίζεται με σημαντική κλινική βελτίωση (νευρολογική, αναπνευστική και αιμοδυναμική) στην πλειοψηφία των περιστατικών. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε περισσότερο ήταν η αιμοδιάλυση, λιγότερο η αιμοπροσρόφηση και η συνεχής αιμοκάθαρση η οποία είχε και τα βραδύτερα αποτελέσματα. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να κατέχει και ο χρόνος έναρξης της αιμοκάθαρσης καθώς ταχύτερη βελτίωση σημείωσαν τα περιστατικά στα οποία εφαρμόστηκε η μέθοδος το πρώτο 24ωρο. Οι 2 θάνατοι αφορούσαν ασθενείς με πολύ υψηλές συγκεντρώσεις βαλπροϊκού (>1.200mg/L) στους οποίους η αιμοκάθαρση εφαρμόστηκε καθυστερημένα (>24 ώρες από την έκθεση).

Πίνακας 14: Αποτελέσματα φαρμακοκινητικής βαλπροϊκού ανά μέθοδο⁷¹

| GRADING | HD | CRRT* | HP | TPE | HP-HD | PD | HDF | LST | SLEDD-f |
|----------------------------|----|-------|----|-----|-------|----|-----|-----|---------|
| TK articles | | | | | | | | | |
| D = Dialyzable | 14 | 2 | 3 | | 4 | | 2 | 1 | |
| MD = Moderately dialyzable | 9 | 4 | 2 | | | | | | 1 |
| SD = Slightly dialyzable | 1 | 2 | 2 | | 1 | | | | |
| ND = Not dialyzable | | 3 | | | | | 1 | | |
| PK articles | | | | | | | | | |
| D = Dialyzable | 2 | | | | | | | | |
| MD = Moderately dialyzable | 2 | | | 1 | | 1 | | | |
| SD = Slightly dialyzable | | | | 1 | | | | | |
| ND = Not dialyzable | | | | | 1 | 1 | | | |

PK, Pharmacokinetics; TK, Toxicokinetics; HD, Hemodialysis; CRRT, Continuous renal replacement therapy; HP, Hemoperfusion; TPE, Therapeutic plasma exchange; HP-HD, Hemoperfusion and hemodialysis in series; PD, Peritoneal dialysis; HDF, Intermittent hemodiafiltration; LST, Liver support therapy; SLEDD-f, Sustained low-efficiency daily dialysis and filtration; CAVH, continuous arterio-venous hemofiltration; CAVHD, continuous arterio-venous hemodialysis; CAVHDF, continuous arterio-venous hemodiafiltration; CVVH, continuous veno-venous hemofiltration; CVVHD, continuous veno-venous hemofiltration with dialysis; CVVHDF, continuous veno-venous hemodiafiltration.

*CRRT includes CAVH, CAVHD, CAVHDF, CVVH, CVVHD, and CVVHDF.

Οι δηλητηριάσεις με καρβαμαζεπίνη μελετώνται σε 74 άρθρα έως το 2012 σύμφωνα με τους Ghannoum et al (2014). Οι μελέτες αυτές (2 μελέτες παρατήρησης, 1 παρακολούθησης, 65 περίπτωσης, 4 φαρμακοκινητικής και 2 στο εργαστήριο αφορούν συνολικά 173 ασθενείς εκ των οποίων οι 6 κατέληξαν.⁷² Η πρώτη μελέτη παρατήρησης συνέκρινε τρεις μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης (αιμοδιάλυση vs αιμοπροσρόφηση vs αιμοπροσρόφηση με άνθρακα) και η δεύτερη την αιμοδιάλυση με τη συντηρητική αντιμετώπιση. Στην πρώτη περίπτωση η ομάδα της αιμοδιάλυσης είχε χειρότερη κλινική εικόνα σε σχέση με τις υπόλοιπες 6 και 12 ώρες μετά αλλά η ομάδα αυτή είχε πιο σοβαρές δηλητηριάσεις με αποτέλεσμα να μην μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Το ίδιο συνέβη και στη 2^η μελέτη (σύγκριση ένδειξης) με αποτέλεσμα οι 2 θάνατοι στην ομάδα της αιμοδιάλυσης να μην μπορούν να αξιολογηθούν λόγω ανομοιογένειας των δυο ομάδων. Χαμηλή ισχύ έχουν και οι μελέτες περίπτωσης 71 συνολικά ασθενών τα χαρακτηριστικά των οποίων αναγράφονται σε σχετικό πίνακα. (Πίνακας 15) Στις εν λόγω μελέτες η καρβαμαζεπίνη απομακρύνεται ικανοποιητικά ιδίως με τη μέθοδο της αιμοδιάλυσης και της αιμοπροσρόφησης. (Πίνακας 16)

Πίνακας 15: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με υπερκατανάλωση καρβαμαζεπίνης

| | |
|--|---------------------|
| Patient demographics | |
| Mean age (years) | 27.2 (range 1.3–58) |
| Sex (% male) | 40.8% |
| Poisoning exposure | |
| Mean carbamazepine ingestion (grams) | 20.9 (0.7–120) |
| Mean peak carbamazepine concentration (mg/L) | 46.2 (range 20–130) |
| Mean delay between ingestion and admission (hours) | 7.8 (range 1–28) |
| Clinical symptoms and signs | |
| Respiratory depression | 39.4% |
| Decreased consciousness | 100% |
| Seizure (1 or more) | 40.8% |
| Hypotension | 18.3% |
| Dysrhythmias | 12.7% |
| Other administered | |
| MDAC | 33.8% |
| Mechanical ventilation | 56.3% |
| ECTR | |
| Hemodialysis | 16.9% |
| Hemoperfusion | 42.2% |
| Continuous renal replacement therapy | 5.6% |
| Hemoperfusion-Hemodialysis | 5.6% |
| Therapeutic plasma exchange | 7.0% |
| Others | 5.6% |
| More than 1 ECTR | 16.9% |
| Outcome | |
| Sequelae | 1.4% |
| Fatalities | 4.2% |

Πίνακας 16: Μέση κάθαρση καρβαμαζεπίνης ανά μέθοδο⁷²

| Type of ECTRs | N | Median extracorporeal clearance (mL/min) |
|--------------------------------------|----|--|
| Albumin dialysis | 2 | 32.9 (range: 18.8–47) |
| Continuous renal replacement therapy | 5 | 18.5 (range: 16–24) |
| Hemodialysis | 27 | 59.8 (range: 20–127) |
| Hemodialysis–hemoperfusion in series | 2 | 97.8 (range: 86.6–109) |
| Hemoperfusion | 28 | 96.9 (range: 23–173) |
| Peritoneal dialysis | 1 | 11.7 |
| Exchange transfusion | 1 | 1.5 |
| Therapeutic plasma exchange | 1 | 21.7 |

*Patients who had more than one ECTR may appear more than once.

N, number of patients

Νεώτερη μελέτη περίπτωσης αναφέρεται σε περιστατικό λήψης υπερβολικής δόσης καρβαμαζεπίνης (16,4 gr) και βαλπροϊκού οξέος (14,5 gr).⁷⁰ Σύμφωνα με τους Moinho et al (2014), η 16χρονη ασθενής διεκομίστηκε στο νοσοκομείο σε κωματώδη κατάσταση 3 ώρες μετά τη λήψη, όπου

πραγματοποιήθηκε πλύση στομάχου, χορήγηση ενεργού άνθρακα και αργότερα πλύση εντέρου. 15 ώρες από τη λήψη και ενώ η ασθενής ήταν στη διασωληνωμένη στη ΜΕΘ, χωρίς βελτίωση στη νευρολογική εικόνα και με επίπεδα των 2 ουσιών υψηλότερα από αυτά της εισαγωγής εφαρμόστηκε αιμοπροσρόφηση με άνθρακα διάρκειας 4 ωρών. Μετά το πέρας της συνεδρίας τα επίπεδα υποδιπλασιάστηκαν και ετέθη συνεχής αιμοδιαδιήθηση λόγω της μείωσης των αιμοπεταλίων. Στις επόμενες 48 ώρες συνεχίστηκε η πτώση των επιπέδων ενώ τα αιμοπετάλια αυξήθηκαν. Η νευρολογική εικόνα αποκαταστάθηκε 90 ώρες από τη λήψη των ουσιών και η ασθενής πήρε εξιτήριο την 8^η μέρα.

4.2.4 ΑΣΠΙΡΙΝΗ-ΣΑΛΥΚΙΛΙΚΑ

Με τον όρο αυτό περιγράφονται μια σειρά παραγώγων του σαλυκιλικού οξέος με συνηθέστερη την ασπιρίνη ή ακετοσαλυκιλικό οξύ (ASA).⁷⁵ Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Ιπποκράτη ως παυσίπονο-αντιπυρετικό και αργότερα ως αντιαιμοπεταλιακό ενώ η ευρέα χρήση του σε πλήθος ενδείξεων και η διαθεσιμότητά του χωρίς συνταγογράφηση έχει σαν αποτέλεσμα να ευθύνεται για μεγάλο αριθμό οξέων (συνήθως απόπειρες αυτοκτονίας) ή και χρόνιων δηλητηριάσεων. Το 2013 στις ΗΠΑ καταγράφησαν περίπου 33.000 δηλητηριάσεις με σαλυκιλικά εκ των οποίων οι 7.000 χρειάστηκαν νοσηλεία και οι 29 ήταν θανατηφόρες.⁷⁶ Τα πρώτα συμπτώματα είναι ο υπεραερισμός, οι εμβοές και οι γαστρεντερικές διαταραχές, ενώ προθανάτια ο ασθενής παρουσιάζει τοξική μυοκαρδίτιδα, πνευμονική συμφόρηση, αιμορραγική γαστρίτιδα, εγκεφαλικό οίδημα κ.α.⁷⁵

Η ασπιρίνη έχει μικρό ΜΒ (180 Da), μικρό όγκο κατανομής (0,2L/kg) και μεγάλο ποσοστό πρωτεϊνικής δέσμευσης (80-90%), το οποίο όμως μειώνεται σημαντικά (σε 30%) σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Τέλος, ο χρόνος ημίσειας ζωής στα θεραπευτικά επίπεδα είναι 2-4 ώρες. Τα χαρακτηριστικά αυτά της δίνουν τη δυνατότητα να απομακρύνεται σημαντικά με την αιμοκάθαρση η οποία επιλέγεται μετά ή ταυτόχρονα από τη συνήθη συντηρητική αντιμετώπιση (πλύση στομάχου, ενεργός άνθρακας, αλκαλοποίηση ούρων).^{6,12,77} Η εξωνεφρική κάθαρση επιλέγεται σε σοβαρή δηλητηρίαση όταν τα επίπεδα του σαλυκιλικού οξέος είναι > 7.2 mmol/L ή αν η κλινική εικόνα του ασθενή υποδηλώνει σοβαρή τοξικότητα (διαταραχή επιπέδου συνείδησης, πνευμονικό ίδημα, υποξαιμία,

υπεραερισμό, μεταβολική οξέωση κ.α.). Σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ενδείκνυται αιμοκάθαρση σε λήψη μικρότερης ποσότητας σαλυκιλικού και ανάλογες τιμές επιπέδων.^{12,77}

Στη διεθνή βιβλιογραφία λίγες μελέτες έχουν δημοσιευτεί σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης σε δηλητηρίαση με σαλυκιλικά και η πλειοψηφία αυτών είναι μελέτες περίπτωσης. Σύμφωνα με τη συστηματική ανασκόπηση των Juurlink et al (EXTRIP group, 2015) έως το 2013 είχαν δημοσιευτεί 84 σχετικές μελέτες εκ των οποίων μία μόνο ήταν κλινική δοκιμή, 3 μελέτες σε ζώα και οι 80 ήταν μελέτες περίπτωσης.⁷⁷ Συνολικά μελετήθηκαν 143 ασθενείς με δηλητηρίαση από σαλυκιλικά εκ των οποίων οι 130 είχαν μέτρηση επιπέδων σαλυκιλικού κατά την εισαγωγή και οι 14 κατέληξαν. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και τα χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα των μελετών φαίνονται στους παρακάτω πίνακες. (Πίνακες 17, 18, 19, 20)

Πίνακας 17: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών⁷⁷

| Clinical Data | Result | Other treatments administered | |
|--|-----------------------|--|---------------------|
| Demographics | | Gastric lavage, % | 18 |
| Median age, y | 14.5 (range 0.1-88) | Activated charcoal, % | 14 |
| Male, % | 52 | Intravenous bicarbonate, % | 49 |
| Poisoning exposure | | Mechanical ventilation, % | 19 |
| Acute exposure, % | 77 | Vasopressors, % | 10 |
| Form | | Extracorporeal treatments | |
| Oral salicylate, % | 86 | Median time from admission to ECTR initiation, h | 4.0 (range 0.5-150) |
| Oral methyl salicylate, % | 11 | Hemodialysis, % | 50 |
| Rectal salicylate, % | 1 | Hemoperfusion, % | 9 |
| Topical salicylate, % | 2 | Continuous renal replacement therapy, % | 2 |
| Median salicylate exposure, g | 28 (range 0.8-230) | Peritoneal dialysis, % | 18 |
| Median exposure/body weight, mg/kg | 798 (range 182-6,614) | Intermittent hemofiltration-hemoperfusion, % | 1 |
| Median peak salicylate concentration, mg/dL | 86 (range 35-238) | Exchange transfusion, % | 15 |
| Median delay between acute exposure and admission, h | 9.8 (0.4-72) | More than 1 ECTR, % | 5 |
| Toxic manifestations[†] | | Outcome | |
| Altered consciousness, % | 62 | Death, % | 11 |
| Seizure (≥ 1), % | 11 | Permanent sequelae, % | 1 |
| Vomiting, % | 22 | | |
| Hyperthermia, % | 43 | | |
| Hypotension, % | 15 | | |
| Pulmonary edema, % | 5 | | |
| Median lowest arterial bicarbonate, mmol/L | 12.9 (range 3.5-29) | | |
| Median arterial PCO ₂ , mm Hg | 21 (9.6-71) | | |
| Median initial serum potassium, mmol/L | 3.9 (range 2.1-7.2) | | |
| Acute kidney injury, % | 15 | | |

*These include only cases in which patient-level data could be extracted (patients from the controlled trial by Summit and Etteldorf³⁶ were not included).

[†]These data were often underreported in case reports, so the real incidence is likely higher.

Πίνακας 18: Χαρακτηριστικά-Αποτελέσματα μελετών⁷⁷

| Citation | Type | N | Peak [SA], mg/dL | ECTR Modality | Time From Ingestion to ECTR | Alive | Dead |
|--|-------------|----|------------------|---------------|-----------------------------|-------|------|
| Summit, 1964 ³⁶ | RCT | 6 | — | PD | 4.5-30 | 6 | |
| | | 7 | — | None | | 7 | |
| Doolan, 1951 ⁵² | Case report | 1 | 55 | ET | — | | 1 |
| Leonards, 1955 ⁸⁰ | Case report | 1 | 130 | HD | — | 1 | |
| Schreiner, 1955 ¹⁰⁵ | Case report | 1 | 90 | HD | — | 1 | |
| Done, 1956 ⁵¹ | Case report | 1 | 86 | ET | 5.5 | 1 | |
| Adams, 1957 ⁴⁰ | Case report | 1 | 73 | ET | 28 | 1 | |
| Diamond, 1958 ⁴⁹ | Case report | 1 | 960 | ET | — | 1 | |
| | | | 115 | HD | 16.5 | | 1 |
| Schreiner, 1958 ¹⁰⁴ | Series | 3 | 110 | HD | 5.3 | 1 | |
| | | | 101 | HD | 7 | 1 | |
| Thomsen, 1958 ¹¹¹ | Case report | 1 | 52 | HD | 48 | 1 | |
| | | | 100 | ET | 23 | 1 | |
| Leikin, 1959 ⁷⁸ | Series | 3 | 103 | ET | CHR | 1 | |
| | | | 102 | ET | >8 | 1 | |
| Rentsch, 1959 ¹⁰¹ | Series | 2 | 79 | ET | 14 | 1 | |
| | | | 69 | ET | 9 | 1 | |
| Spritz, 1959 ¹⁰⁸ | Case report | 1 | 62 | HD | >48 | 1 | |
| Sterne, 1959 ¹⁰⁹ | Case report | 1 | 35 | ET | CHR | 1 | |
| | | | 38 | PD | CHR | 1 | |
| Elliott, 1969 ⁵⁵ | Series | 3 | — | PD | CHR | 1 | |
| | | | 74 | PD | >8 | 1 | |
| Leikin, 1960 ⁷⁷ | Series | 7 | 78-160 | ET | — | 6 | 1 |
| Etteldorf, 1961 ⁵⁷ | Series | 7 | 41-62 | PD | — | 7 | |
| Magness, 1961 ⁸⁵ | Case report | 1 | 99 | HD | 27 | 1 | |
| Millar, 1961 ⁸⁹ | Case report | 1 | 70 | ET | >19 | 1 | |
| Caseley, 1962 ⁴⁶ | Case report | 1 | 70 | ET | CHR | 1 | |
| Etchart, 1965 ⁵⁶ | Case report | 1 | 87 | PD | >19 | 1 | |
| Kallen, 1966 ⁷ | Series | 13 | 42-100 | HD | — | 11 | 2 |
| Schlegel, 1966 ¹⁰³ | Series | 5 | 45-100 | PD | 12-22 | 4 | 1 |
| Kloss, 1967 ⁷³ | Case report | 1 | 118 | PD | — | 1 | |
| Levy, 1967 ⁸² | Case report | 1 | 114 | HD | 31 | 1 | |
| Fine, 1968 ⁶⁰ | Case report | 1 | 89 | HD | 1 | 1 | |
| Zachau-Christiansen, 1968 ¹¹⁷ | Series | 2 | 86 | PD | — | 1 | |
| | | | 53 | PD | — | 1 | |
| Halle, 1969 ⁶⁵ | Case report | 1 | 121 | PD | 5 | 1 | |
| Goulding, 1976 ⁶³ | Case report | 1 | 66 | HP | — | — | |
| Buselmeier, 1977 ⁴⁴ | Case report | 1 | 96 | HD | — | 1 | |
| Gelfand, 1977 ⁶² | Series | 2 | 58 | HP | — | 1 | |
| | | | 70 | HP | — | 1 | |
| Koffler, 1978 ⁷⁵ | Case report | 1 | 93 | HP | — | 1 | |
| Sieniawska, 1978 ¹⁰⁶ | Case report | 1 | 180 | PD | — | 1 | |
| Knutson, 1979 ⁷⁴ | Case report | 1 | 137 | HP | >2.5 | — | 1 |
| Hampel, 1980 ⁶⁶ | Series | 2 | 100 | HP | — | 1 | |
| | | | 68 | HP | — | 1 | |
| Fantozzi, 1981 ⁵⁸ | Case report | 1 | 48 | HP | — | 1 | |
| Snodgrass, 1981 ¹⁰⁷ | Series | 2 | 168 | PD | CHR | | 1 |
| | | | 77 | HD | CHR | 1 | |
| Todd, 1981 ¹¹² | Case report | 1 | 58 | PD | — | 1 | |
| Zimmerman, 1981 ¹¹⁸ | Case report | 1 | 97 | HD | — | 1 | |
| Wanscher, 1986 ¹¹⁴ | Case report | 1 | 87 | HD | 4 | 1 | |
| Montagnac, 1987 ⁹¹ | Case report | 1 | 150 | HD | 17 | 1 | |
| Jacobsen, 1988 ⁶⁸ | Series | 2 | 123 | HP | 6 | 1 | |
| | | | 95 | HD | 13 | 1 | |
| Jimramovsky, 1988 ⁶⁹ | Case report | 1 | 144 | ET | — | 1 | |
| Kleinman, 1988 ⁷² | Case report | 1 | 81 | HD | CHR | 1 | |
| Dmitriev, 1990 ⁵⁰ | Case report | 1 | — | HP | — | 1 | |
| Raschke, 1991 ⁹⁹ | Case report | 1 | 44 | HD | CHR | 1 | |
| Pec, 1992 ⁹⁶ | Case report | 1 | 83 | HD | 19 | 1 | |
| Lemesh, 1993 ⁷⁹ | Case report | 1 | 82 | HD | — | 1 | |
| Nawata, 1994 ⁹³ | Case report | 1 | 91 | HD, CRRT | — | 1 | |
| Watson, 1994 ¹¹⁵ | Case report | 1 | 120 | HD | 28 | 1 | |

| Citation | Type | N | Peak [SA], mg/dL | ECTR Modality | Time From Ingestion to ECTR | Alive | Dead |
|----------------------------------|-------------|---|------------------|---------------|-----------------------------|-------|------|
| Karabocuoglu, 1996 ⁷⁰ | Case report | 1 | 67 | HD | 24 | 1 | |
| Higgins, 1998 ⁶⁷ | Case report | 1 | 72 | HD | 7 | 1 | |
| Palatnik, 1998 ⁹⁵ | Case report | 1 | 62 | HD | | 1 | |
| Reblin, 1998 ¹⁰⁰ | Case report | 1 | 149 | HP | 12 | 1 | |
| Varela, 1998 ¹¹³ | Case report | 1 | 73 | HD | CHR | 1 | |
| Pertoldi, 1999 ⁹⁷ | Case report | 1 | 70 | HD | CHR | 1 | |
| Cohen, 2000 ⁴⁸ | Case report | 1 | 54 | HD | — | 1 | |
| Drummond, 2001 ⁵³ | Case report | 1 | 71 | HD | ≅34 | 1 | |
| Wrathall, 2001 ¹¹⁶ | Series | 3 | 97 | HD, CRRT | CHR | 1 | |
| | | | 117 | HD, CRRT | 19 | 1 | |
| | | | 86 | CRRT | — | 1 | |
| Chase, 2002 ⁴⁷ | Case report | 1 | 83 | HD, CRRT | 19 | 1 | |
| Manikian, 2002 ⁸⁶ | Case report | 1 | 85 | ET | — | 1 | |
| Lund, 2005 ⁸⁴ | Case report | 1 | 110 | HD | 14 | 1 | |
| Birnbaum, 2006 ⁴³ | Case report | 1 | 195 | HD | 10 | 1 | |
| Levine, 2006 ⁸¹ | Case report | 1 | 59 | HD | — | 1 | |
| Satar, 2006 ¹⁰² | Series | 2 | 227 | HD | — | 1 | |
| | | | 238 | HD | — | 1 | |
| Aleguas, 2007 ⁴² | Case report | 1 | 87 | HD | 1 | 1 | |
| Cannon, 2007 ⁴⁵ | Case report | 1 | 152 | CRRT | 8 | 1 | |
| Marquardt, 2007 ⁸⁷ | Case report | 1 | 93 | HD | CHR | 1 | |
| Kent, 2008 ⁷¹ | Case report | 1 | 152 | HD, CRRT | — | 1 | |
| Kostic, 2008 ^{76*} | Series | 2 | 55 | HD | CHR | 1 | |
| | | | 46 | HD | CHR | | 1 |
| O'Shura, 2008 ⁹⁴ | Case report | 1 | 176 | HD | — | 1 | |
| Aleguas 2009 ⁴¹ | Case report | 1 | 78 | HD, CRRT | — | — | |
| Lu, 2009 ⁸³ | Case series | 6 | 75 | HD | — | 1 | |
| | | | 89 | HD | — | 1 | |
| | | | 101 | HD | — | 1 | |
| | | | 45 | HD | — | 1 | |
| | | | 90 | HD | — | | 1 |
| | | | 94 | HD | — | | 1 |
| Meehan, 2009 ⁸⁸ | Case report | 1 | 91 | HD | >4 | 1 | |
| Quintero, 2009 ⁹⁸ | Case report | 1 | 68 | HD | 18 | 1 | |
| Thomas, 2009 ¹¹⁰ | Case report | 1 | 92 | HD | 12 | 1 | |
| Dulaney, 2010 ⁵⁴ | Case report | 1 | 102 | HD | 28 | 1 | |
| Grandey, 2010 ⁶⁴ | Series | 2 | 99 | HD | — | 1 | |
| | | | 123 | HD | — | | 1 |
| French, 2011 ⁶¹ | Case report | 1 | 45 | CRRT | — | | 1 |
| Minns, 2011 ⁹⁰ | Case report | 1 | 92 | HD | 9.5 | | 1 |
| Muniandi, 2012 ⁹² | Case report | 1 | 112 | HD | >4 | 1 | |
| Farmer, 2013 ⁵⁹ | Case report | 1 | 104 | HD | 9 | 1 | |

—, information unknown or unavailable.

ECTR, Extracorporeal treatment; [SA], salicylate concentration; PD, peritoneal dialysis; ET, exchange transfusion; HD, intermittent hemodialysis; HP, hemoperfusion; CHR, chronic salicylate poisoning; CRRT, continuous renal replacement therapy.

*Same patient with 2 distinct poisonings.

Πίνακας 19: Τοξικοκινητικά αποτελέσματα⁷⁷

| Article | ECTR | Exposure, Grams | Peak [SA], mg/dL | Amount Removed by ECTR | | Apparent Half-life, Hours | ECTR Clearance, mL/min | Kidney Clearance, mL/min | Dialyzability Grading |
|--|----------------------|---------------------|------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|
| | | | | (Approximate %, Where Applicable) | | | | | |
| Doolan, 1951 ⁵² | HD | 42 | 55 | 1,300 mg in 60 min (3.1) | – | – | 39 | – | MD |
| | HD (volunteer, ESRD) | 3.1 | 11 | 1,000 mg in 180 min (32.6) | – | – | 64 | – | D |
| | HD (volunteer, ESRD) | 3.1 | 13 | 1,326 mg in 180 min (43.2) | – | – | 76 | – | D |
| Leonard, 1955 ⁵⁰ | HD | – | 130 | 9,500 mg in 360 min | – | – | 32 | 1.9 | D |
| Schreiner, 1955 ¹⁰⁵ | HD | 210 | 90 | 9,400 mg in 450 min (3.9) | 4.1 h during HD | – | 43 | – | MD |
| Done, 1956 ⁵⁴ | ET (1.4 L total) | 28 | 86 | 542 mg in 214 min (1.9) | – | – | 3.8 | 1.8 | SD |
| Adams, 1957 ⁴⁰ | ET (1 volume) | 7 | 73 | – | 7.2 h during HD vs 24 h post-HD | – | – | – | D |
| Schreiner, 1958 ¹⁰⁴ | HD | 42 | 110 | 3,500 mg in 180 min (8.3) | 1.6 h during HD | – | 25.9 | – | MD |
| Leikin, 1959 ⁷⁸ | ET | 5.8 (during 3 days) | 103 | 752 mg (13.0) | – | – | 5.1 | – | MD |
| | | 7.3 | 150 | 1,940 mg (26.6) | – | – | 9.8 | – | D |
| Spritz, 1959 ¹⁰⁸ | HD | – | 62 | 2,000 mg in 300 min | 3.4 h during HD | – | 23.8 | – | D |
| Leikin, 1960 ⁷⁷ (3 of 7 patients are duplicates from Leikin, 1959 ⁷⁸ ; the other 4 are shown here) | ET double volume | 12.8 | 104 | – | – | – | – | – | – |
| | ET double volume | >5 | 140 | 1,676 mg | – | – | 9.4 | – | D |
| | ET double volume | >8 | 160 | 1,826 mg | – | – | 8.9 | – | D |
| Etteldorf, 1961 ⁵⁷ | Albumin PD | – | 41 | 310 mg in 360 min | 9.1 h during PD | – | 5.0 | 0.6 | D |
| | Albumin PD | – | 62 | 771 mg in 420 min | 11.5 h during PD* | – | 7.3 | 0.8 | D |
| | Albumin PD | – | 51 | 602 mg in 660 min | 9.5 h during PD* | – | 3.6 | 0.7 | MD |
| | Albumin PD | – | 45 | 441 mg in 570 min | 11 h during PD* | – | 3.0 | 0.6 | MD |
| | Albumin PD | – | 40 | 393 mg in 360 min | 8.9 h during PD* | – | 7.7 | 0.9 | D |
| | Albumin PD | – | 52 | 1,085 mg in 600 min | 10.9 h during PD* | – | 7.7 | 1.6 | D |
| | Albumin PD | – | 42 | 419 mg in 360 min | 7.6 h during PD* | – | 4.8 | 1.0 | MD |
| Magness, 1961 ⁸⁵ | HD | 32.5 | 99 | 3,200 mg in 120 min (9.8) | 3.8 h on HD* | – | 37.6 | – | D |
| Millar, 1961 ⁸⁹ | ET double volume | 21 | 70 | 852 mg in 180 min (4.1) | 3.3 h during ET* | – | 8.9 | – | SD |
| Caseley, 1962 ⁴⁶ | ET | 9 during 4 days | 70 | – | 5.8 h during ET vs 22 h post-ET | – | – | – | M |
| Etchart, 1965 ⁵⁶ | PD | 65 | 87 | 3,000 mg in 960 min (4.6) | – | – | 5.6 | 4.7 | ND |
| Fine, 1968 ⁶⁰ | HD | 5.6 | 89 | – | 7.3 h during HD vs 14.9 h post-HD | – | – | – | S |
| Fantozzi, 1981 ⁵⁸ | HP | – | 48 | 4,677 mg in 180 min | 4.4 h during HP | – | 100 | – | D |
| Jacobsen, 1988 ⁵⁸ | HD | – | 123 | 9,000 mg in 190 min | 5.9 h during HD vs 1.9 h during HD | – | 86 | 2 | D |
| | HP | 60–70 | 95 | 16,900 mg in 300 min (24.4 to 28.2) | 6.2 h during HP | – | 81 | 25 | D |

| Article | ECTR | Exposure, Grams | Peak [SA], mg/dL |
|------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Pec, 1992 ⁹⁶ | HD | – | 83 |
| Watson, 1994 ¹¹⁵ | HD | 227.5 | 120 |
| Reblin 1998 ¹⁰⁰ | CRRT | 50 | 149 |
| Manikian, 2002 ⁹⁵ | ET double volume | – | 85 |
| Lund, 2005 ⁸⁴ | HD, SLED | 32.5 | 110 |
| Kent, 2008 ⁷¹ | HD-CRRT | – | 152 |

–, unknown.
SLED, sustained low-efficiency dialysis; HD-CRRT, hemodialysis with continuous renal replacement therapy; PD, peritoneal dialysis.
*Based on 2 points only (all data available).

| Amount Removed by ECTR | | ECTR Clearance, mL/min | Kidney Clearance, mL/min | Dialyzability Grading |
|-----------------------------------|--|------------------------|--------------------------|-----------------------|
| (Approximate %, Where Applicable) | Apparent Half-life, Hours | | | |
| – | 7.5 h during HD vs 13.6 h post-HD | – | – | D |
| – | 26.6 h pre-HD vs 1.3 h during HD* | – | – | D |
| 3,125 mg in 600 min (14.6) | 8 h during CRRT | 5.5 | – | SD |
| – | 35 h pre-ET vs 8.2 h during ET vs 12.5 h post-ET | – | – | SD |
| – | 6.2 h during HD vs 7.4 h during SLED vs 12.3 h post-ECTR | – | 1.7 | M for HD, SD for SLED |
| – | 2 h during HD-CRRT vs 16 h post-HD-CRRT | – | – | D |

peritoneal dialysis.

Πίνακας 20: Συνοπτικά αποτελέσματα ανά μέθοδο.⁷⁷

| TK/PK Grading | PD, n | HP, n | HD, n | CRRT, n | ET, n | SLED, n | HD-CRRT, n |
|--------------------------|----------|----------|----------|------------|----------|------------|---------------|
| D: Dialyzable | 4 | 2 | 8 | 0 | 4 | 0 | 1 |
| M: moderately dialyzable | 3 | 0 | 4 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| S: Slightly dialyzable | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 1 | 0 |
| N: not dialyzable | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

TK, Toxicokinetic; PK, pharmacokinetic.

*Some patients received more than 1 ECTR and so their data can appear at more than 1 place.

Η μοναδική κλινική δοκιμή δημοσιεύτηκε από τους Summit και Etteldorf μόλις το 1964 και αφορούσε 13 παιδιά που δηλητηριάστηκαν με σαλυκιλικά.⁷⁸ Στην ομάδα παρέμβασης εφαρμόστηκε περιτοναϊκή κάθαρση ενώ και στις δύο ομάδες χορηγήθηκαν ενδοφλέβια υγρά και διπτανθρακικά. Η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι να βελτιωθεί η κλινική εικόνα και τα επίπεδα σαλυκιλικού να πέσουν κάτω από 2,2 mmol/L (30mg/Dl). Κανένας θάνατος δε σημειώθηκε στις δύο ομάδες αλλά στην ομάδα παρέμβασης η θεραπεία ήταν πιο σύντομη λόγω της γρήγορης βελτίωσης (7,9 vs 12,4 hours). Τα αποτελέσματα όμως αυτά δεν έχουν μεγάλη κλινική σημασία λόγω του ανομοιογενούς και μικρού δείγματος (διαφορετική μορφή σαλυκιλικού, διαφορετική δόση και επίπεδα κατά την είσοδο, διαφορετικός χρονικό διάστημα έκθεσης-αντιμετώπισης).

Οι υπόλοιπες μελέτες που ανασκοπήθηκαν ήταν μελέτες περιπτώσεων ασθενών με δηλητηρίαση από σαλυκιλικά στους οποίους εφαρμόστηκε αιμοκάθαρση, με σημαντικότερους περιορισμούς την έλλειψη ομάδας ελέγχου και σφάλματα δημοσίευσης. Αν και τα αποτελέσματά τους έχουν περιορισμένη ισχύ λόγω της ανομοιογένειας στη μορφή, τη δόση, τα επίπεδα του σαλυκιλικού αλλά και το χρονικό διάστημα έκθεσης-αντιμετώπισης, το είδος της εξωνεφρικής κάθαρσης που εφαρμόστηκε, αλλά και του μικρού δείγματος, συνήθως παρατηρείται σημαντική κλινική βελτίωση κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την εξωνεφρική κάθαρση. Σε όλες τις μελέτες τα επίπεδα του σαλυκιλικού μειώθηκαν σημαντικά και περισσότερο σε όσες εφαρμόστηκε αιμοδιάλυση (απομάκρυνση 50-60% της αρχικής δόσης). Από τους 130 ασθενείς κατέληξαν 14 αλλά μόνο σε μία περίπτωση συνδέθηκε ο θάνατος με την εξωνεφρική κάθαρση (περιτονίτιδα μετά

από περιτοναϊκή). Οι συχνότερες επιπλοκές που αναφέρθηκαν ήταν υπόταση κατά την αιμοδιάλυση, η αιμορραγία από το σημείο εισόδου του καθετήρα, η περιτονίτιδα σε περιτοναϊκή, οι αντιδράσεις μετάγγισης σε ανταλλαγή πλάσματος, η θρομβοπενία και αιμορραγία σε αιμοπροσρόφηση.⁷⁷

Στη μελέτη των Higgins et al (1998) έγινε σύγκριση των μεθόδων αλκαλοποίησης των ούρων και αιμοκάθαρσης οι οποίες εφαρμόστηκαν στον ίδιο ασθενή σε δυο διαφορετικά επεισόδια υπερβολικής λήψης σαλυκιλικού. Και τις δύο φορές ο ασθενής εμφάνιζε επιληπτική κρίση και επίπεδα > 5mmol/L. Στο πρώτο επεισόδιο εφαρμόστηκε αιμοκάθαρση, ενώ στο δεύτερο αλκαλοποίηση των ούρων. Μετά από 24 ώρες τα επίπεδα σαλυκιλικού είχαν μειωθεί στον ίδιο βαθμό γεγονός που επισημαίνει τη χρησιμότητα της αλκαλοποίησης των ούρων η οποία δεν πρέπει να παραβλέπεται. Περιορισμός της μελέτης ήταν η απουσία μέτρησης της κάθαρσης και της απομάκρυνσης του σαλυκιλικού στις δύο μεθόδους.⁷⁹

Το 2001 οι Wrathall et al, δημοσιεύουν τρεις κλινικές περιπτώσεις δηλητηριάσεις με σαλυκιλικά οι οποίες υποβλήθηκαν σε συνεχή αιμοδιαδιήθηση (CVVHDF). Στην πρώτη περίπτωση ο ασθενής είχε υποβληθεί αρχικά σε αιμοδιάλυση και τα επίπεδα μειώθηκαν από 7 mmol/L σε 3 mmol/L και κατόπιν μεταφέρθηκε στη ΜΕΘ όπου η αντιμετώπιση συνεχίστηκε με συνεχή αιμοδιαδιήθηση. Μετά από 4 ώρες τα επίπεδα ήταν 2,1 mmol/L αλλά ο ασθενής παρουσίαζε ακόμα ταχύπνοια και εμβοές οπότε η CVVHDF συνεχίστηκε έως την επόμενη μέρα, όταν τα συμπτώματα υποχώρησαν, τα επίπεδα μηδενίστηκαν και ο ασθενής πήρε εξιτήριο από τη ΜΕΘ. Στη 2^η περίπτωση η ασθενής ήταν σε κωματώδη κατάσταση, διασωληνώθηκε και εισήχθη στη ΜΕΘ όπου και εφαρμόστηκε CVVHDF. Τα επίπεδα σαλυκιλικού μειώθηκαν από 8,5 mmol/L σε 3,5 mmol/L μετά από 3 ώρες συνεχούς αιμοδιαδιήθησης και σε 1,3 mmol/L μετά από 11 ώρες. Η ασθενής βελτίωσε το επίπεδο συνείδησης, αποσωληνώθηκε και σταμάτησε η χορήγηση ινóτροπων και αγγειοσυσπαστικών που είχε εφαρμοστεί νωρίτερα λόγω υπότασης. Η ασθενής βγήκε από τη ΜΕΘ τις επόμενες 6 ώρες και από το νοσοκομείο 3 μέρες αργότερα. Η 3^η περίπτωση ήταν χρόνια λήψη μεγάλης ποσότητας σαλυκιλικού (150gr σε 7 μέρες). Ο ασθενής παρουσίαζε απώλεια ακοής, εμβοές και ταχύπνοια, επίπεδα 6,2 mmol/L και παρατεταμένους χρόνους πήξης (INR: 5,6). Μετά από 4 ώρες CVVHDF στη ΜΕΘ τα επίπεδα μειώθηκαν σε 4 mmol/L, ενώ μετά από άλλες 7 ώρες σε 1,4 mmol/L. Η αιμοδιαδιήθηση

διακόπηκε μετά από συνολικά 14 ώρες όταν τα συμπτώματα υποχώρησαν τελείως και ο ασθενής διακομίστηκε σε ψυχιατρική κλινική σε 3 μέρες όταν αποκαταστάθηκαν οι χρόνοι πήξης μετά από χορήγηση βιταμίνης Κ. Και οι τρεις ασθενείς επέζησαν, ενώ σε κανένα δε χορηγήθηκαν διπτανθρακικά, γεγονός που ενισχύει τη σχέση βελτίωσης κλινικής εικόνας και τιμών με την εξωνεφρική κάθαρση.⁸⁰

Μια πιο σύγχρονη αναδρομική μελέτη κοόρτης δημοσιεύτηκε το 2017 από τους Shively et al και αφορούσε ασθενείς που διακομίστηκαν στα ΤΕΠ δύο μεγάλων νοσοκομείων με οξεία δηλητηρίαση από σαλυκιλικά το χρονικό διάστημα 2009-13. Πραγματοποιήθηκε παρακολούθηση των ασθενών για όσο παρέμειναν στα δύο νοσοκομεία και καταγραφή όσων είχαν αυξημένη βαρύτητα. Από τους 48 ασθενείς που τελικά εντάχθηκαν στη μελέτη οι 21 (43%) ήταν άνδρες με μέση ηλικία 32 έτη και μέση αρχική συγκέντρωση σαλυκιλικού 28,1 mg/dl. Δέκα από αυτούς χαρακτηρίστηκαν ως βαριά περιστατικά, εκ των οποίων 2 (4,2%) κατέληξαν, 2 υποβλήθηκαν σε αιμοδιάλυση (4,2%) και 7 (14,6%) εμφάνισαν οξυαιμία ($\text{Ph} < 7,3$ ή $\text{bicarbonate} < 16 \text{mEq/L}$). Οι δύο θάνατοι αφορούσαν ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση. Περιορισμοί στη μελέτη ήταν ότι το δείγμα προερχόταν από μία συγκεκριμένη περιοχή, με ποικιλομορφία στα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά στη μορφή, δοσολογία του σκευάσματος που καταναλώθηκε και το χρόνο έκθεσης-αντιμετώπισης. Οι μετρήσεις των επιπέδων ήταν μόνο κατά την εισαγωγή ενώ δεν συνυπολογίστηκαν οι τυχόν ταυτόχρονες λήψεις άλλων ουσιών με συνέπεια τα αποτελέσματα να μην μπορούν να γενικευτούν.⁸¹

Η τελευταία μελέτη περίπτωσης που ανασκοπήθηκε αφορούσε και πάλι την εφαρμογή συνεχούς αιμοδιαδιήθησης σε περίπτωση δηλητηρίασης με ασπιρίνη και δημοσιεύτηκε το 2016 από τους Paracostas et al. Ο ασθενής μετά από κατανάλωση 135 gr ακετοσαλυκιλικού οξέος διεκομίστηκε στο νοσοκομείο, όπου χορηγήθηκαν βενζοδιαζεπίνες ενώ τα αρχικά επίπεδα ήταν 90,6 mg/dl και το διάστημα QT στο ΗΚΓμα παρατεταμένο. Μετά από 5,5 ώρες αιμοδιάλυσης τα επίπεδα έπεσαν σε 37,4 mg/dl και σε 11,3 mg/dl μετά από άλλες 10 ώρες συνεχούς αιμοδιαδιήθησης. Η δεύτερη μέθοδος αφαρμόστηκε για αποφυγή του φαινομένου rebound και διεκόπη όταν τα συμπτώματα υποχώρησαν και ασθενής βγήκε από τη ΜΕΘ σε καλή κατάσταση.⁷⁶

4.2.5 ΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΑ

Τα βαρβιτουρικά χρησιμοποιούνται σαν υπνωτικά και κατασταλτικά φάρμακα κυρίως στην αναισθησία και στην θεραπεία της επιληψίας.⁶ Τη δεκαετία του '50 και του '60 χιλιάδες άνθρωποι απεβίωσαν από τέτοιου είδους δηλητηρίαση αλλά η μειωμένη χρήση τους τα τελευταία χρόνια τα κατέταξε το 2008 στην 15^η θέση των συχνότερων φαρμακευτικών δηλητηριάσεων.⁸² Ιδιαίτερα επικίνδυνη είναι η κατανάλωσή τους σε συνδυασμό με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ, όπως το αλκοόλ, τα οπιοειδή και οι βενζοδιαζεπίνες. Διακρίνονται σε βραχείας και μακράς δράσης με κύριο εκπρόσωπο της 2^{ης} ομάδας τη φαινοβαρβιτάλη που ευθύνεται και για τα περισσότερα περιστατικά τοξικότητας. Τα συμπτώματα σε ήπια δηλητηρίαση είναι αταξία, νυσταγμός, δυσαρθρία, υπνηλία και σε σοβαρή καταστολή αναπνευστικού, κώμα, υποθερμία, υπόταση και καρδιογενές shock. Στη 2^η περίπτωση, πέρα από την επείγουσα συμπτωματική θεραπεία και την απομάκρυνση της τοξικής ουσίας με χορήγηση ενεργού άνθρακα και αλκαλοποίηση των ούρων, ενδείκνυται η εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης (HD,HP), καθώς τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των φαρμάκων αυτών (και ιδίως των μακράς δράσης) επιτρέπουν την εύκολη απομάκρυνσή τους από το φίλτρο.^{6,41}

Σύμφωνα με τους Mactier et al έως το 2014 είχαν δημοσιευτεί 114 άρθρα (μελέτες περίπτωσης) που περιλάμβαναν 538 ασθενείς με δηλητηρίαση από βαρβιτουρικά στους οποίους εφαρμόστηκε αιμοκάθαρση.⁸² Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων σημειώθηκε βελτίωση του επιπέδου συνείδησης και μείωση της διάρκειας του κώματος, ενώ οι 69 θάνατοι δεν μπορούν να αξιολογηθούν καθώς όσοι επιλέχθηκαν για αιμοκάθαρση είχαν πιο σοβαρή δηλητηρίαση από τους υπόλοιπους. Τα χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα των μελετών αυτών περιλαμβάνονται στους παρακάτω πίνακες. (Πίνακες 21, 22)

Πίνακας 21: Αριθμητική κατάσταση άρθρων, ασθενών και θανάτων ανά μεθοδο εξωνεφρικής κάθαρσης⁸²

| | 1951-1970 | 1971-1990 | 1991-2013 | Total |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------------|
| HD articles | 33 | 15 | 10 | 58 |
| Patients | 165 | 106 | 58 | 329 |
| Deaths | 34 | 16 | 6 | 56 |
| HP articles | 0 | 36 | 4 | 40 |
| Patients | 0 | 167 | 4 | 171 |
| Deaths | 0 | 9 | 0 | 9 |
| HD + HP articles | 1 | 3 | 1 | 5 |
| Patients | 1 | 4 | 1 | 6 |
| Deaths | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HDF & CVVHDF articles | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Patients | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Deaths | 0 | 0 | 1 | 1 |
| PD articles ^a | 4 | 7 | 0 | 11 |
| PD patients | 4 | 13 | 0 | 17 |
| PD + HP/HD patients | 2 | 6 | 0 | 8 |
| Deaths | 2 | 1 | 0 | 3 |
| TPE & ET articles | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Patients | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Deaths | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total number of articles ^a | 38 | 62 | 21 | 114 ^a |
| Total patients | 172 | 297 | 69 | 538 |
| Total deaths | 36 | 26 | 7 | 69 |

Abbreviations: CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration; ECTR, extracorporeal treatment; ET, exchange transfusion; HD, intermittent hemodialysis; HDF, intermittent hemodiafiltration; HP, hemoperfusion; PD, peritoneal dialysis; TPE, therapeutic plasma exchange.

^aSeven of 11 articles about PD reported multiple modalities, so were also included in previous HD, HP, or HD + HP categories, resulting in an overall total of 114 articles.

Πίνακας 22: Χαρακτηριστικά και αποτελέσματα μελετών⁸²

| ECTR Modality | Study | Barbiturate Ingested (dose, if reported) | Main Clinical Features | C _p (mg/L) | Post-ECTR C _p (mg/L) | Died (Y/N) |
|---------------|--|--|------------------------|-----------------------|---------------------------------|------------|
| HD | Morikawa et al ⁶ (1992) | Pheno | Coma | 88 | 39 | N |
| HD | Soylemezoglu et al ⁷ (1993) | Pheno | Coma | 120 | 64 | N |
| HD | Quan & Winter ⁸ (1998) | Pheno | Coma | 223 | 130, 87 ^a | N |
| HD | Palmer ⁹ (2000) | Pheno | Coma | 147 | 53 | N |
| HD | Jacobs & Brivet ¹⁰ (2004) | Pheno | Coma | 180 | 80, 46 ^a | N |
| HD | Thompson & Aks ¹² (2007) | Pheno | Coma | 152 | 90 | N |
| HD | Hoyland et al ²¹ (2013) | Pheno | Coma | 115 | 84, 55 ^a | N |
| HP | Kamijo et al ¹³ (2002) | Amobarb (15 g) | Hyperthermia | 87 | 38 | N |
| HP | Bouma et al ¹⁴ (2004) | Pheno | Coma | 112 | 55, 30 ^a | N |
| HP | Lin & Jeng ⁹⁴ (1994) | Pheno | Coma | 80 | 3.4 | N |
| HP + MDAC | Roberts et al ¹⁹ (2011) | Pheno (6 g) | Coma | 95 | 50 | N |
| HD + HP | Morikawa et al ⁶ (1992) | Pheno | Respiratory arrest | 76 | 13 | N |
| HDF | van de Plas et al ¹⁷ (2006) | Pheno | Coma | 120 | 30 | N |
| CVVHDF | Lal et al ¹¹ (2006) | Pheno (4.8 g) | Coma + AKI | 106 | 41 | N |
| CVVHDF | Bironneau et al ¹⁸ (1996) | Pento (20 g) | Coma + AKI | 198 | 65 | Y |
| CVVHDF | Roberts & Buckley ¹⁶ (2011) | Pento (6.5 g) | Coma | 60 | NA | N |
| ET | Wehner et al ⁹³ (1991) | Pheno (0.3 g) | Coma | 117 | 68 | N |
| ET | Sancak et al ⁹⁵ (1999) | Pheno (0.2 g) | Coma | 112 | 51 | N |

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; amobarb, amobarbital; C_p, peak serum concentration; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration; ECTR, extracorporeal treatment; ET, exchange transfusion; HD, intermittent hemodialysis; HDF, intermittent hemodiafiltration; HP, hemoperfusion; MDAC, multiple-dose activated charcoal; NA, not available; pento, pentobarbital; pheno, phenobarbital.

^aValues correspond to concentrations after first and second ECTR sessions, respectively.

Στη μελέτη παρατήρησης των Botti et al (2004), έγινε σύγκριση της πορείας 25 ασθενών με μέσο όρο επιπέδων φαινοβαρβιτάλης 116 mg/L.⁸³ Οι 16 από αυτούς που αντιμετωπίστηκαν με αιμοδιάλυση παρέμειναν σε κώμα 12,2 ώρες και δεν απεβίωσε κανένας, ενώ οι υπόλοιποι 9 που αντιμετωπίστηκαν με αλκαλοποίηση των ούρων παρέμειναν σε κώμα 61,3 ώρες και ένας απεβίωσε.

Το ίδιο έτος οι Srinivas et al δημοσίευσαν μελέτη στην οποία 9 ασθενείς, με μέση συγκέντρωση φαινοβαρβιτάλης 83,4 mg/L, αντιμετωπίστηκαν με αλκαλοποίηση ούρων και αιμοδιάλυση και 2 κατέληξαν, ενώ άλλοι 9, με μέση συγκέντρωση 75,5 mg/L, αντιμετωπίστηκαν μόνο με αλκαλοποίηση ούρων και είχαν πλήρη ανάρρωση. Η μελέτη αυτή, αν και έχει μικρή ισχύ καθώς αφορούσε λήψη μέτριας ποσότητας φαινοβαρβιτάλης και επομένως υπάρχει η σύγχυση της ένδειξης, επισημαίνει πως η αιμοδιάλυση δεν υπερτερεί στην αντιμετώπιση μέτριας υπερδοσολογίας βαρβιτουρικού.⁸⁴

4.2.6 ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ

Η θεοφυλλίνη ανήκει στις μεθυλοξανθίνες και χρησιμοποιείται στη θεραπεία του άσθματος σαν βρογχοδιασταλτικό. Λόγω της εισαγωγής των β_2 αγωνιστών στην αντιμετώπιση του άσθματος, η χρήση της έχει μειωθεί τα τελευταία 20 χρόνια. Έτσι, στις ΗΠΑ το 2012 καταγράφησαν μόνο 218 εκθέσεις και 3 θάνατοι, ενώ το 1991 είχαν καταγραφεί 6.744 εκθέσεις και 38 θάνατοι.⁸⁵ Επίπεδα μεγαλύτερα των 20 mg/ml θεωρούνται τοξικά και προκαλούν απελευθέρωση κατεχολαμινών με συμπαθομιμητική δράση. Η κλινική εικόνα της δηλητηρίασης περιλαμβάνει ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, ταχυκαρδία, μυικό τρόμο, μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία κ.α.. Σε βαριά δηλητηρίαση παρατηρούνται σπασμοί, υπόταση και επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες όταν τα επίπεδα υπερβαίνουν τα 80 mg/ml. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική και η απομάκρυνση της τοξικής ουσίας γίνεται με πλύση στομάχου ή εντέρου (ανάλογα με την ώρα λήψης) και χορήγηση ενεργού άνθρακα. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του φαρμάκου (MB: 180 Da, Vd: 0,5 L/kg, πρωτ. δέσμευση: 40-60%) επιτρέπουν την απομάκρυνση με εξωνεφρική κάθαρση η οποία ενδείκνυται στα βαρύτερα περιστατικά.^{6,41,85}

Έως το 2014 είχαν δημοσιευτεί, σύμφωνα με τους Ghannoum et al, 131 μελέτες για αντιμετώπιση δηλητηρίασης από θεοφυλλίνη με αιμοκάθαρση, εκ των οποίων οι 4 ήταν μελέτες παρατήρησης, οι 7 μελέτες παρακολούθησης (κοόρτης), οι 101 μελέτες περίπτωσης και οι 19 φαρμακοκινητικές μελέτες.⁸⁵ Συνολικά μελετήθηκαν 143 ασθενείς, η πλειοψηφία των οποίων είχε οξεία δηλητηρίαση, με μέση μέγιστη συγκέντρωση θεοφυλλίνης 119,4 mg/L. Οι συχνότερες εκδηλώσεις της τοξικότητας ήταν η υποκαλιαιμία (82%), η ναυτία/έμετος (74%), η επιληπτική κρίση (49%) και η υπόταση (41%). Λόγω της παλαιότητας των μελετών η συχνότερη μέθοδος ήταν η αιμοπροσρόφηση ενώ τα αποτελέσματα έδειξαν πως περισσότερο από τα $\frac{3}{4}$ των ασθενών σημείωσαν βελτίωση μέσω της εξωνεφρικής κάθαρσης με αποκατάσταση του επιπέδου συνείδησης, διόρθωση της υπότασης, διακοπή των αρρυθμιών και των επιληπτικών κρίσεων. Η καλύτερη κάθαρση της ουσίας παρατηρήθηκε σε εφαρμογή συνδυασμού αιμοδιάλυσης-αιμοπροσρόφησης ενώ συνολικά απεβίωσαν 10 ασθενείς, πολλοί από τους οποίους υπέφεραν από ανοξαιμική εγκεφαλοπάθεια που προϋπήρχε της εφαρμογής αιμοκάθαρσης. (Πίνακες 23, 24, 25)

Το 1983 οι Park et al, σε αναδρομική μελέτη παρακολούθησης, συνέκριναν 22 ασθενείς με ήπια δηλητηρίαση από μέτρια δόση θεοφυλλίνης χωρίς σοβαρά συμπτώματα (αρρυθμία, αιμοδυναμική αστάθεια, επιληπτ. κρίσεις) με 14 ασθενείς με σοβαρή δηλητηρίαση οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αιμοπροσρόφηση.⁸⁶ Η θνησιμότητα ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της αιμοπροσρόφησης (37,5% vs 16,7%, $p=0,6$), αλλά το αποτέλεσμα αυτό δεν έχει μεγάλη ισχύ καθώς οι 2 ομάδες δεν ήταν ομοιογενείς με αυτήν της αιμοπροσρόφησης να έχει πολύ υψηλότερα τοξικά επίπεδα πριν την εφαρμογή της.

Το επόμενο έτος, οι Woo et al δημοσίευσαν μία ακόμη αναδρομική μελέτη παρακολούθησης συνέκριναν 8 ασθενείς με τοξικά επίπεδα θεοφυλλίνης που έλαβαν υποστηρικτική θεραπεία και εξωνεφρική κάθαρση (αιμοπροσρόφηση ή αιμοδιάλυση) με 18 που έλαβαν μόνο υποστηρικτική θεραπεία.⁸⁷ Η ομάδα της αιμοκάθαρσης, αν και είχε πιο σοβαρή δηλητηρίαση (υψηλότερα επίπεδα αρχικά, χαμηλότερη μέση αρτηριακή πίεση και περισσότερες αρρυθμίες) χρειάστηκε λιγότερο χρόνο για να υποχωρήσουν τα συμπτώματα της τοξικότητας (13,5 vs 21,6 hours, $p<0.05$) και η επιβίωση των 2 ομάδων ήταν σε παρόμοια επίπεδα. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν κλινικό πλεονέκτημα της εξωνεφρικής κάθαρσης σε περιπτώσεις οξείας, σοβαρής δηλητηρίασης.

Πίνακας 23: Αποτελεσματικότητα απομάκρυνσης ανά μέθοδο⁸⁵

| PK/TK grading | HD | CHP | RHP | PD | CRRT | ET | HD-CHP in series | LST | SLED |
|-----------------------|----|-----|-----|----|------|----|------------------|-----|------|
| Dialyzable | 33 | 22 | 5 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| Moderately dialyzable | 6 | 10 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Slightly dialyzable | 2 | 3 | 1 | 9 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Not dialyzable | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |

PK, Pharmacokinetics; TK, Toxicokinetics; HD, Hemodialysis; CHP, Charcoal hemoperfusion; RHP, Resin Hemoperfusion; PD, Peritoneal dialysis; CRRT, Continuous renal replacement therapy; ET, Exchange transfusion; LST, Liver support therapy; SLED, Sustained low-efficiency dialysis.

*Patients who received more than 1 ECTR may appear at more than 1 place.

Πίνακας 24: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών⁸⁵

| | | |
|-------------------------------|---|--|
| Demographics | Average age (years) % Male | 31.7 (range 0–83) 42.4% |
| Poisoning exposure | Acute exposure** | 86.0% |
| | Form | |
| | <i>Oral caffeine</i> | 7.0% |
| | <i>Rectal theophylline</i> | 2.6% |
| | <i>Immediate-release oral theophylline</i> | 26.3% |
| | <i>Modified-release oral theophylline</i> | 53.5% |
| | <i>Intravenous theophylline (aminophylline)</i> | 10.5% |
| | Mean theophylline exposure (grams) | 13.3 (range 0.1–106) |
| | Mean peak concentration (mg/L) | Theophylline: 119.4 (range 25–330) Caffeine: 212.7 (72–405) |
| Symptoms and signs*** | Delay between acute exposure and admission (hours) | 7.9 (0–66) |
| | Altered consciousness | 46.2% |
| | Seizure (one) | 9.8% |
| | Seizures (> 1) | 39.2% |
| | Hyperthermia | 9.1% |
| | Metabolic acidosis | 31.5% |
| | Hypokalemia (< 3.5 mEq/L) | 81.7% |
| | Mean potassium (mEq/L) | 2.9 (range 1.8–7.2) |
| | Leukocytosis | 10.5% |
| | Nausea/Vomiting | 58.1% |
| | Tachycardia | 74.1% |
| | Cardiac arrest | 11.2% |
| | Hypotension | 40.6% |
| | Dysrhythmias | 28.0% |
| Other treatments administered | MDAC | 21.7% |
| | Mechanical ventilation | 27.3% |
| Extracorporeal treatments | Mean time from admission to ECTR initiation (hours) | 13.9 (range 1.5–168) |
| | Hemodialysis | 12.6% |
| | Charcoal hemoperfusion | 35.7% |
| | Resin hemoperfusion | 10.5% |
| | Hemoperfusion (not specified) | 3.5% |
| | CRRT | 6.3% |
| | Peritoneal dialysis | 4.2% |
| | Hemoperfusion–hemodialysis | 14.7% |
| | Exchange transfusion | 3.5% |
| | Liver support therapy | 0.7% |
| | More than 1 ECTR | 8.4% |
| Outcome | Death | 7.0% |
| | Permanent sequelae | 8.4% |

*These only include cases in which patient-level data could be extracted.

**Acute exposures include intravenous therapeutic errors, subacute exposures, and acute voluntary overdose.

***Symptoms and other treatments were often underreported in case reports, so the real incidence is likely higher.

Πίνακας 25: Στοιχεία φαρμακοκινητικής ανά μέθοδο⁸⁵

| Type of ECTR | Mean ECTR theophylline clearance with range (mL/min) | Mean apparent theophylline T _{1/2} with range (hours) |
|--------------------------------------|--|--|
| <i>Endogenous (from cohort)</i> | 49.5 (n = 21; 16.1–154) | 10.6 (n = 69; 2.1–57.9) |
| Charcoal hemoperfusion | 114.9 (n = 25; 24.7–231) | 2.1 (n = 64; 0.7–6)* Caffeine: 1.9 (n = 1) |
| Resin hemoperfusion | 81.5 (n = 4; 30–133) | 2.8 (n = 10; 0.8–6.3) Caffeine: 4.3 (n = 1) |
| CRRT | 64.2 (n = 13; 35–66.6) | 7.6 (n = 5; 4.6–15) |
| Hemodialysis | 82.8 (n = 44; 5.9–156) | 2.5 (n = 80; 0.6–7)* |
| Hemoperfusion–hemodialysis in series | 200.0 (n = 4; 149–244.7) | 2.5 (n = 6; 1.3–4.5) |
| Sustained low-efficiency dialysis | 42 (n = 1) | 7.1 (n = 1) |
| Therapeutic plasma exchange | | 1.7 (n = 1) |
| Exchange transfusion | 3.8 (n = 1) | 10.3 (n = 2; 6.6–14) |
| Peritoneal dialysis | 7.7 (n = 13; 0.3–17.5) | 7.8 (n = 8; 4.6–14.8) Caffeine: 11.4 (n = 2; 9.1–13.6) |
| Liver support therapy | | 1.8 (n = 1) |

PK, Pharmacokinetics; TK, Toxicokinetics; CRRT, Continuous renal replacement therapy.

Some clearances include neonates which skew the means, as maximal blood flow is usually < 50 mL/min.

Some clearances were erroneously calculated in some papers and were therefore not included.

*Includes results from the cohort described by Shannon (Shannon M. Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. Acad Emerg Med 1997; 4(7):674–8.).

Οι Shannon et al, σε προοπτική μελέτη παρακολούθησης του 1993 συνέκρινε ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε αιμοκάθαρση λόγω υψηλών επιπέδων (>80 mg/L) θεοφυλλίνης με ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε αιμοκάθαρση λόγω εμφάνισης συμπτωμάτων τοξικότητας, όπως οι αρρυθμίες και οι επιληπτικές κρίσεις.⁸⁸ Στην πρώτη ομάδα που έλαβε αιμοκάθαρση προληπτικά, μόνο 1 από τους 21 (5%) εμφάνισε επιληπτική κρίση κατά τη θεραπεία, ενώ το 71% των ασθενών της 2^{ης} ομάδας συνέχισε να έχει τοξικές εκδηλώσεις. Τα στοιχεία αυτά αποτελούν ένδειξη ότι η αιμοκάθαρση έχει καλύτερα αποτελέσματα όταν εφαρμόζεται με βάση τα υψηλά τοξικά επίπεδα και πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων. Η υπόθεση αυτή, όμως, δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί καθώς δεν υπήρχε τυπική ομάδα ελέγχου και οι μελέτη είχε αρκετούς συγχυτές όπως αυτόν της ένδειξης.

Η τελευταία προοπτική μελέτη παρακολούθησης δημοσιεύτηκε από τους Shannon et al το 1997 και περιλάμβανε 17 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αιμοπροσρόφηση και 39 που αντιμετωπίστηκαν με αιμοδιάλυση.⁸⁹ Οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της

θεραπείας. Οι δύο μέθοδοι δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητά τους (τοξικότητα και θνησιμότητα). Η ομάδα της αιμοπροσρόφησης είχε ελαφρώς καλύτερες τιμές κάθαρσης θεοφυλλίνης αλλά εμφάνισε περισσότερες επιπλοκές σχετικές με τη μέθοδο (18% vs 0%, $p=0,007$) με στατιστικά σημαντική διαφορά.

4.2.7 ΛΙΘΙΟ

Πρόκειται για αντιψυχωσικό φάρμακο που χρησιμοποιείται από το 19^ο αιώνα με κύρια ένδειξη τη διπολική διαταραχή.¹⁷ Το 2012 στις ΗΠΑ αναφέρθηκαν 6.815 τοξικές εκθέσεις σε λίθιο (οξείες και χρόνιες), 17% των οποίων ήταν σοβαρές, και 11 θάνατοι.⁹⁰ Το χαμηλό MB (7 DA), ο μέτριος Vd (0,5 L/kg) και η σχεδόν μηδενική πρωτεϊνική του δέσμευση καθιστούν το φάρμακο αυτό ως την καλύτερη ένδειξη αιμοκάθαρσης σε περίπτωση τοξίκωσης. Πιο αποτελεσματική μέθοδος θεωρείται η αιμοδιάλυση ενώ η CRRT (αν και είναι 3 φορές λιγότερο αποτελεσματική) επιλέγεται για πρόληψη φαινόμενου rebound. Η αιμοκάθαρση πρέπει να εφαρμόζεται αν τα επίπεδα λιθίου >4.0 mEq/L και να διακόπτεται όταν υποχωρήσουν τα συμπτώματα και τα επίπεδα πέσουν < 1 mEq/L. Η κλινική εικόνα της δηλητηρίασης από λίθιο περιλαμβάνει ναυτία, έμετο, διάρροια, νευρομυική ευερεθιστότητα, αταξία, καταστολή του ΚΝΣ, παραλήρημα, σπασμοί, μυοκλονίες, υπόταση, κώμα, και υπερθερμία (σεροτονικό σύνδρομο). Η αρχική αντιμετώπιση είναι συμπτωματική (σταθεροποίηση ασθενούς, διασφάλιση του αεραγωγού κλπ) ενώ η ουσία τις πρώτες ώρες απομακρύνεται με πλύση στομάχου χωρίς, όμως, τη χορήγηση ενεργού άνθρακα ο οποίος δε δεσμεύει την ουσία.^{6,41,90}

Σύμφωνα με τους Decker et al, έως το 2014 είχαν δημοσιευτεί 166 μελέτες που αφορούσαν τη χρήση της αιμοκάθαρσης σε δηλητηρίαση με λίθιο.⁹⁰ Οι 156 ήταν μελέτες περίπτωσης, οι 5 μελέτες παρακολούθησης, οι 3 μελέτες παρατήρησης και οι 2 φαρμακοκινητικές. Συνολικά μελετήθηκαν 418 ασθενείς αλλά μόνο στους 228 υπήρχαν πλήρη δεδομένα. (Πίνακας 26)

Πίνακας 26: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών⁹⁰

| Clinical data | Acute/Acute on Chronic (n=93) | Chronic (n=123) | Unknown (n=12) |
|--|-------------------------------|---------------------|---------------------|
| Patient demographics | | | |
| Mean age (yr) | 40.3 (range=16–69) | 52.5 (range=0–80) | 41.2 (range=23–69) |
| Sex (% men) | 44 | 34 | 20 |
| Mean length of lithium therapy (yr) | N/A | 7.8 (range=0–42) | 5.5 (range=1–10) |
| Poisoning exposure | | | |
| Mean elemental lithium ingestion (mEq) ^a | 798 (range=67–2630) | N/A | N/A |
| Mean peak lithium concentration (mEq/L) | 5.7 (range=1.1–14.6) | 3.4 (range=0.6–6.3) | 3.7 (range=2.1–6.7) |
| Mean delay between ingestion and admission (h) | 17.6 (range=0.5–288) | N/A | N/A |
| Clinical symptoms and signs | | | |
| Decreased consciousness (%) | 52 | 87 | 83 |
| Seizure (%) | 10 | 12 | 0 |
| Ataxia (%) | 6 | 22 | 17 |
| Hyperthermia (%) | 8 | 4 | 8 |
| Gastrointestinal (%) | 29 | 19 ^b | 25 |
| Dysrhythmias (%) | 25 | 33 | 8 |
| AKI (%) | 30 | 72 | 17 |
| Mean creatinine on admission (mg/dL) | 2.1 (range=0.6–6.4) | 2.9 (range=0.8–16) | 2.0 (range=1.1–2.9) |
| ECTR | | | |
| Mean delay between admission and ECTR initiation (h) | 17.6 (range=1–120) | 32.3 (range=1–168) | 13.5 (range=3–24) |
| Hemodialysis (%) | 69.9 | 82.9 | 58.3 |
| Continuous RRT (%) | 12.9 | 6.5 | 0 |
| Sustained low-efficiency dialysis (%) | 1.1 | 0 | 0 |
| Hemoperfusion (%) | 1.1 | 0 | 0 |
| Exchange transfusion (%) | 0 | 0.8 | 0 |
| Peritoneal dialysis (%) | 4.3 | 4.9 | 41.7 |
| Intermittent hemodiafiltration (%) | 0 | 0.8 | 0 |
| >1 ECTR (%) | 10.8 | 4.1 | 0 |
| Outcome | | | |
| Sequelae n (%) | 14 (15.1) | 25 (20.3) | 1 (8.3) |
| Fatalities n (%) | 7 (7.5) | 6 (4.9) | 1 (8.3) |

These only include cases in which patient-level data could be extracted. Given the nature of the data, it was felt that a statistical comparison of the groups was inappropriate. N/A, not applicable.

^aLithium carbonate (300 mg) contains 8 mEq or 56.4 mg elemental lithium.

^bGastrointestinal symptoms were usually coexisting conditions in chronic lithium poisoning.

Οι περισσότεροι (83%) από αυτούς βελτιώθηκαν σημαντικά κατά την αιμοκάθαρση, ενώ οι 14 θάνατοι οφείλονταν κυρίως σε οξείες δηλητηριάσεις με πολύ υψηλά τοξικά επίπεδα. Η μέθοδος που εφαρμόστηκε περισσότερο και με τα καλύτερα αποτελέσματα ήταν η αιμοδιάλυση με κυριότερη παρενέργεια την υπόταση. (Πίνακες 27, 28)

Πίνακας 27: Κάθαρση λιθίου / μέθοδο⁹⁰

| Method of Removal | Clearance (mL/min) | |
|---------------------|--------------------|--------------------------|
| | Mean | Range |
| Endogenous | 10.6 | 1.5–39.6 (<i>n</i> =53) |
| Peritoneal dialysis | 10.9 | 9–14 (<i>n</i> =5) |
| Hemodialysis | 106.9 | 40–180 (<i>n</i> =39) |
| Continuous RRT | 43.1 | 19–64 (<i>n</i> =19) |

Πίνακας 28: Βαθμονόμηση κάθαρσης ασθενών / μέθοδο⁹⁰

| TK/PK Grading | Number of Patients with PK/TK Grading | | |
|-----------------------|---------------------------------------|--------------|----------------|
| | Peritoneal Dialysis | Hemodialysis | Continuous RRT |
| Dialyzable | 2 | 30 | 9 |
| Moderately dialyzable | 2 | 4 | 3 |
| Slightly dialyzable | 3 | 1 | 0 |
| Not dialyzable | 1 | 0 | 0 |

Patients who had more than one extracorporeal treatment may appear at more than one place. PK, pharmacokinetics; TK, toxicokinetics.

Το 2000 οι Bailey et al δημοσίευσαν μελέτη στην οποία το κέντρο δηλητηριάσεων σύστησε τη διενέργεια αιμοκάθαρσης σε 17 ασθενείς εκ των οποίων έκαναν μόνο οι 8. Αν και οι δύο ομάδες έμοιαζαν ανάλογες, ο μικρός αριθμός των ασθενών δεν επιτρέπει ασφαλή σύγκριση (π.χ. τα αρχικά επίπεδα λιθίου στην ομάδα που έκανε αιμοκάθαρση ήταν 4,30 vs 2,71 στην ομάδα ελέγχου, $p=0,18$). Η επιλογή των ασθενών είχε προκατάληψη ένδειξης (δλδ αιμοκάθαρση έκαναν τα βαρύτερα περιστατικά). Τα κλινικά αποτελέσματα των δυο

ομάδων δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά, αλλά η ισχύς τους είναι μικρή λόγω των πολλών συγχυτών (ηλικία, τύπος και δοσολογία σκευάσματος, συγχορηγήσεις φαρμάκων κ.α.).⁹¹

Σε μια αντίστοιχη μελέτη σύγκρισης του 2002, οι Megarbane et al παρατήρησαν επιδείνωση της νευρολογικής εικόνας των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση, ενώ το 2012 οι Lopez et al σε αναδρομική μελέτη 14 ασθενών δεν έδειξαν να υπάρχει σχέση του αριθμού των συνεδριών αιμοκάθαρσης και του κλινικού αποτελέσματος, όπως η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ. Και οι δύο μελέτες είχαν πολύ περιορισμένη ισχύ.^{92,93}

4.2.8 MANITARIA

Στην Ελλάδα υπάρχουν περισσότερα από 2000 είδη άγριων μανιταριών, ανάμεσα στα οποία κάποια παράγουν δηλητηριώδεις τοξίνες και η κατανάλωσή τους μπορεί να είναι θανατηφόρα. Κάθε χρόνο συμβαίνουν 100 περίπου δηλητηριάσεις μετά από βρώση μανιταριών που συνήθως είναι ομαδικές (οικογενειακές), ενώ τα παιδιά είναι πιο ευάλωτα στην τοξική δράση τους. Ανάλογα με την τοξίνη που παράγουν έχει και διαφορετική συμπτωματολογία η κατανάλωσή τους. Για παράδειγμα, το είδος *amanita muscaria* προκαλεί αρχικά μουσκαρινικά συμπτώματα (εφίδρωση, σιελόρροια, βραδυκαρδία, μύση κλπ), ενώ τα *amanita phalloides*, που θεωρούνται από τα πιο επικίνδυνα, προκαλούν αρχικά γαστρεντερικές διαταραχές (έμετο, διάρροια), πυρετό, ταχυκαρδία, υπόταση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και αργότερα διαταραχές στο ήπαρ και τα νεφρά. Η ηπατική και η νεφρική λειτουργία επηρεάζεται σε σοβαρή δηλητηρίαση από πολλά είδη μανιταριών γι' αυτό και στην αντιμετώπιση, εκτός από την απομάκρυνση της ουσίας τις πρώτες ώρες με πρόκληση εμέτου, χορήγηση ενεργού άνθρακα και εφαρμογή γαστροδωδεκαδακτυλικής αναρρόφησης, σημαντικό ρόλο παίζει η έγκαιρη έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης και MARS . Η εξωνεφρική κάθαρση εφαρμόζεται για αντιμετώπιση της ONA που εμφανίζεται τις επόμενες μέρες και όχι για απομάκρυνση της τοξίνης, ενώ η μέθοδος MARS απομακρύνει ουσίες που είναι συνδεδεμένες με πρωτεΐνες σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και ηπατική εγκεφαλοπάθεια βοηθώντας τους να διατηρηθούν στη ζωή μέχρι να γίνει μεταμόσχευση ήπατος ή ακόμα και να την αποφύγουν.⁶

Λίγες μελέτες έχουν δημοσιευτεί για την εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης σε δηλητηρίαση από μανιτάρια και η πλειοψηφία τους είναι μελέτες περίπτωσης. Ενδεικτικά αναφέρεται η μελέτη των Yang et al (2006), στην οποία ένας 54χρονος άνδρας και η σύζυγός του κατανάλωσαν άγρια μανιτάρια, πιθανόν της ποικιλίας *Amanita smithiana*, και εμφάνισαν συμπτώματα δηλητηρίασης.⁹⁴ Την πρώτη μέρα προσήλθαν στο νοσοκομείο με γαστρεντερικές διαταραχές και αντιμετωπίστηκαν με υγρά και αντιεμετικά και την 3^η μέρα επανήλθαν με συμπτώματα ΟΝΑ. Ο άνδρας ήταν ανουρικός από τη 2^η μέρα με αυξημένες τιμές ουρίας και κρεατινίνης (61,5 και 7,2 mg/dl αντίστοιχα), ήπια αύξηση των τρανσαμινασών, και ήπια ΜΟ με αναπνευστική αντιρρόπηση (Ph=7,38, PCO₂=32,8 mgHg, Bicarbonate=19,6 mmol/L), ενώ η σύζυγός του είχε ελαφρώς καλύτερες τιμές (ουρία: 40,4 mg/dl, κρεατινίνη: 5,2 mg/dl). Εφαρμόστηκε άμεσα αιμοδιάλυση με καλά αποτελέσματα, πήραν εξιτήριο 15 μέρες αργότερα και οι τιμές επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα.

Η μελέτη των Mydlic et al, αναφέρεται σε 81 ασθενείς οι οποίοι δηλητηριάστηκαν μετά από βρώση μανιταριών (*Amanita phalloides*) και αντιμετωπίστηκαν με αιμοκάθαρση.⁹⁵ Η επιβίωσή τους εξαρτήθηκε από την ποσότητα που κατανάλωσαν, το πόσο γρήγορα ήρθαν στο νοσοκομείο και πόσο γρήγορα ξεκίνησε η αιμοκάθαρση. Από τους 81 κατέληξαν οι 24 (30%).

4.2.9 ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Πρόκειται για αντιδιαβητική ουσία που χρησιμοποιείται κυρίως στον Διαβήτη τύπου II με τοξική δράση σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας και συχνότερα σε άτομα με επηρεασμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία. Μετά από οξεία δηλητηρίαση με υψηλές δόσεις μετφορμίνης εμφανίζονται ναυτία, έμετοι, διάρροιες, υπογλυκαιμία, παγκρεατίτιδα, υπόθερμία, υπόταση και σοβαρή γαλακτική οξέωση. Στις ΗΠΑ κατά το 2013 αναφέρθηκαν 8.229 τοξικές εκθέσεις και 12 θάνατοι ενώ η επίπτωση της μεταβολικής οξέωσης που σχετίζεται με μετφορμίνη (MALA) ήταν 0,01-0,09 περιπτώσεις/1,000ανθρωποέτη. Η MALA συνήθως οφείλεται σε χρόνια έκθεση και έχει θνητότητα 30%. Η αρχική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την υποστήριξη των βασικών λειτουργιών, τη διόρθωση της υπογλυκαιμίας και της οξέωσης και την απομάκρυνση της ουσίας με πλύση στομάχου και ενεργό άνθρακα. Η φαρμακοκινητική της (χαμηλό MB, αμελητέα πρωτεϊνική δέσμευση αλλά μεγάλος

Vd) επιτρέπει τη μέτρια απομάκρυνσή της με αιμοκάθαρση αν και η μέθοδος επιλέγεται συνήθως για διόρθωση της MO. Ένδειξη αιμοκάθαρσης αποτελεί η αύξηση του γαλακτικού οξέος > 20mmol/L, η πτώση του pH<7,1, το shock, η αποτυχία της συντηρητικής αντιμετώπισης και η πτώση του επιπέδου συνείδησης.^{6,12,96}

Σύμφωνα με τους Galello et al, έως το 2014, δημοσιεύτηκαν 175 μελέτες (160 παρατήρησης, 11 παρακολούθησης, 1 παρατήρησης και 3 φαρμακοκινητικές) με σύνολο ασθενών 785 εκ των οποίων οι 63 κατέληξαν.⁹⁶ Οι περισσότεροι θάνατοι αφορούσαν οξείες δηλητηριάσεις (30,3% vs 19,5%) με υψηλά επίπεδα μεταφορμίνης ενώ δε σχετίζονταν με τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης. Οι Peters et al το 2008 μελέτησαν ασθενείς με MALA που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ, εκ των οποίων οι 16 υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση, ενώ οι υπόλοιποι 14 όχι.⁹⁷ Οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια θνητότητα, αν και η ομάδα της αιμοκάθαρσης είχε βαρύτερη κλινική εικόνα αρχικά (υψηλότερο SAPS Score II, χαμηλότερα διπτανθρακικά, υψηλότερη κρεατινίνη) και επομένως χειρότερη πρόγνωση, γεγονός που προσδίδει πλεονέκτημα στην αιμοκάθαρση. Στις μελέτες περίπτωσης μελετήθηκαν 292 ασθενείς τα δημογραφικά-κλινικά χαρακτηριστικά των οποίων, καθώς και τα φαρμακοκινητικά τους αποτελέσματα φαίνονται παρακάτω. (Πίνακες 29, 30)

Πίνακας 29: Βαθμονόμηση κάθαρσης ασθενών / μέθοδο⁹⁶

| Pharmacokinetic/ Toxicokinetic Grading | Intermittent Hemodialysis | Continuous Renal Replacement Therapy |
|---|--------------------------------------|---|
| D, Dialyzable | 3 | 0 |
| M, Moderately dialyzable | 5 | 4 |
| S, Slightly dialyzable | 1 | 3 |
| N, Not dialyzable | 0 | 2 |

^aThis table included any patient who had sufficient kinetic variables for grading according to Table 4. For example, if an article reports removal of 5g of metformin during 6 hr of hemodialysis, in a patient who ingested 40g (accounting for bioavailability), this would qualify as "moderately dialyzable."

Πίνακας 30: Δημογραφικά-κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών⁹⁶

| Clinical Data | Acute/Acute-on-Chronic (n = 56) | Chronic (n = 236) |
|---|---------------------------------|-------------------------|
| Patient demographics | | |
| Mean age (yr) | 40.4 (range, 14–74) | 67.5 (range, 20–90) |
| Sex (% male) | 55 | 39 |
| Poisoning exposure | | |
| Mean quantity metformin ingested (g) | 54.6 (range, 5–144.5) | NA |
| Mean metformin daily dose (g) | NA | 2.1 (range, 0.5–6) |
| Delay between ingestion and admission (hr) | 8.5 (range, 1–48) | NA |
| Mean peak metformin concentration (mg/L) | 126.2 (range, 10.2–380) | 43.2 (range, 0–412) |
| Clinical symptoms and signs | | |
| Mean peak lactate (mmol/L) | 24.6 (range, 4.2–77.3) | 18.6 (range, 2.9–113.6) |
| Mean lowest pH | 6.97 (range, 6.7–7.33) | 6.90 (range, 6.08–7.47) |
| Decreased consciousness (%) | 66 | 34 |
| Abdominal pain (%) | 14 | 17 |
| Visual symptoms (%) | 0 | 3 |
| Hypothermia (%) | 34 | 23 |
| Acute kidney injury (%) | 66 | 85 |
| Hypotension (%) | 61 | 47 |
| Hypoglycemia (%) | 32 | 10 |
| Other treatments used | | |
| Bicarbonate (%) | 64 | 41 |
| Mechanical ventilation (%) | 50 | 35 |
| ECTR modality used, n (%) | | |
| Hemodialysis | 23 (41) | 108 (46) |
| Continuous renal replacement therapy | 20 (36) | 99 (42) |
| Sustained low-efficiency dialysis/sustained low-efficiency daily dialysis | 0 (0) | 4 (2) |
| Peritoneal dialysis | 1 (2) | 4 (2) |
| Intermittent hemodiafiltration | 0 (0) | 1 (0) |
| More than 1 ECTR | 12 (21) | 19 (8) |
| Unclear | 0 (0) | 2 (1) |
| Outcome, n (%) | | |
| Fatalities | 17 (30) | 46 (19) |

NA = not applicable, ECTR = extracorporeal treatment.

^aThese only include cases in which data from individual patients were described (descriptive cohort that did not include patient-level data were excluded). Given the nature of the data, a statistical comparison of the groups was considered inappropriate.

Το 2016 δημοσιεύτηκε από τους Moioli et al μελέτη παρακολούθησης 16 διαβητικών ασθενών που ήταν σε αγωγή με μετφορμίνη και έκαναν εισαγωγή στο νοσοκομείο με μεταβολική οξέωση (MALA).⁹⁸ Οι 15 από αυτούς είχαν χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), οι 5 χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό και καρδιαγγειακή υποστήριξη και οι 10 CRRT. Οι ασθενείς που επιλέχτηκαν για αιμοκάθαρση είχαν υψηλότερες τιμές γαλακτικού (11,9 vs 5,7 mmol/L, $p=0,03$). Η θνητότητα στο σύνολο των ασθενών ήταν 31%, δλδ 5 ασθενείς εκ των οποίων οι 3 είχαν $Ph<7,2$.

Την ίδια χρονιά οι Garg et al ανακοίνωσαν περίπτωση 49χρονης ασθενούς που κατανάλωσε περίπου 100 δισκία μετφορμίνης και διεκομίστηκε στο νοσοκομείο με σοβαρή γαλακτική οξέωση (γαλακτικό=13,5 mmol/L, $Ph=7,17$).⁹⁹ Μετά την αρχική υποστηρικτική αντιμετώπιση και την εφαρμογή συνεχούς αιμοδιαδιήθησης και ενώ η κατάσταση της εμφάνιζε ραγδαία επιδείνωση, εφαρμόσθηκε ως θεραπεία διάσωσης αιμοπροσρόφηση με άνθρακα. Παρά τη δυσμενή πρόγνωση, η ασθενής επιβίωσε και εξήλθε από το νοσοκομείο.

Ανάλογη περίπτωση δημοσιεύτηκε το 2018 από τους Liu et al και αφορούσε 42χρονη γυναίκα που αποπειράθηκε να αυτοκτονήσει καταναλώνοντας την ίδια ποσότητα (100 tb) μετφορμίνης.¹⁰⁰ Οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν MALA με $Ph=7,09$ και γαλακτικό=24 mmol/L. Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με συνεχή αιμοδιαδιήθηση και αιμοπροσρόφηση με ρητίνη ενώ σε όλη τη διάρκεια ελέγχονταν τα επίπεδα της ουσίας. Πριν την εξωνεφρική κάθαρση τα επίπεδα της μετφορμίνης ήταν 208.5 mg/L, μετά από 3 ώρες από την εφαρμογή της μειώθηκαν κατά 61.8% και μετά από 24 ώρες που ολοκληρώθηκε η συνεδρία έφτασαν στην τιμή των 13.9 mg/L. Η ασθενής παρουσίασε σταδιακή βελτίωση της κλινικής εικόνας και των εργαστηριακών εξετάσεων και πήρε εξιτήριο την 7^η μέρα.

4.2.10 ΠΑΡΑΚΟΥΑΤ

Το παρακουάτ είναι ένωση τεταρτοταγούς διπυριδίου και θεωρείται από τα πιο τοξικά φυτοφάρμακα.⁶ Στο Ηνωμένο Βασίλειο από το 1945 έως το 1989 το παρακουάτ ήταν υπεύθυνο για το 56% των θανάτων από φυτοφάρμακα.¹⁰¹ Πιο επικίνδυνες θεωρούνται οι δηλητηριάσεις που προήλθαν από εκούσια λήψη (κατάποση), λόγω απόπειρας αυτοκτονίας, παρά η επαγγελματική έκθεση (εισπνοή ή απορρόφηση από το δέρμα). Μετά τη λήψη ο ασθενής εμφανίζει φαρυγγαλγία και δυσχέρεια κατάποσης, έλκη στο στόμα και στο φάρυγγα,

ψευδομεμβράνες στη μαλθακή υπερώα, κοιλιακά άλγη και διάρροιες. Σε ποσότητα μεγαλύτερη των 40mg/kg (περίπου 15 ml διαλύματος 20%) προκαλεί εγκαύματα του πεπτικού, γρήγορη εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας που εμποδίζει την αποβολή της ουσίας, ηπατοτοξικότητα, κυκλοφορική καταπληξία και καρδιακή ανακοπή. Η απομάκρυνση του παρακουάτ γίνεται με χορήγηση ενεργού άνθρακα ενώ σημαντικό ρόλο παίζει η αιμοδιήθηση.

Υπάρχουν μεμονωμένες μελέτες που παρουσιάζουν θετικά αποτελέσματα από την εφαρμογή αυτής της μεθόδου εξωνεφρικής κάθαρσης, ιδίως αν αρχίσει μέσα σε 4 ώρες από τη λήψη, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά της στην αύξηση της επιβίωσης.⁶ Σε μία από αυτές, οι Hong et al το 2003 μελέτησαν τη συμβολή της αιμοκάθαρσης στην απομάκρυνση του συγκεκριμένου φυτοφαρμάκου από τον οργανισμό.¹⁰² Σε πρώτη φάση, μέτρησαν στο εργαστήριο την κάθαρση του παρακουάτ κατά τη συνεδρία α) αιμοδιάλυσης και β) αιμοπροσρόφησης. Η κάθαρση ήταν υψηλότερη τις πρώτες ώρες στην αιμοπροσρόφηση και τις επόμενες στην αιμοδιάλυση και στο τέλος των δυο συνεδριών η συγκέντρωση ήταν μικρότερη μετά την αιμοπροσρόφηση. Εν συνεχεία, εφαρμόστηκε αιμοπροσρόφηση σε 105 ασθενείς που κατανάλωσαν παρακουάτ και μετρήθηκε η συγκέντρωσή του στο αίμα πριν και μετά τη συνεδρία. Από αυτούς επέζησαν μόνο οι 50, οι οποίοι παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση στη συγκέντρωση της ουσίας κατά τη συνεδρία σε σχέση με τους θανόντες (80.3 ± 19.9 vs $67.2 \pm 19.2\%$, $p < 0,01$). Η αρχική συγκέντρωση του παρακουάτ ήταν υψηλότερη στην ομάδα των θανόντων ενώ δεν υπήρχε διαφορά στο χρόνο λήψης-έναρξης αιμοκάθαρσης ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Το 2009 οι Kang et al δημοσίευσαν μελέτη όπου συνέκριναν την αποβολή του παρακουάτ από τους νεφρούς με αυτήν μέσω αιμοπροσρόφησης με άνθρακα.¹⁰³ Η κάθαρση και η συνολική ποσότητα παρακουάτ που αποβλήθηκε κατά την αιμοπροσρόφηση ήταν 111 ± 11 ml/min και 251.45 ± 06.3 mg, ενώ η νεφρική κάθαρση και η νεφρική αποβολή της ουσίας ήταν 79.8 ± 56 ml/min και 75.4 ± 73.6 mg αντίστοιχα. Όσο η κάθαρση κρεατινίνης μειωνόταν τόσο η απομάκρυνση του παρακουάτ μέσω αιμοπροσρόφησης ήταν αποτελεσματικότερη.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η συχνότητα διενέργειας αιμοκάθαρσης σε περίπτωση δηλητηρίασης με ανασκόπηση των διεθνών επιδημιολογικών μελετών και με καταμέτρηση των αντίστοιχων περιστατικών στην Ελλάδα που καταγράφησαν από το Κέντρο Δηλητηριάσεων κατά το 2016. Εν συνεχεία, ανασκοπήθηκαν μελέτες από τη διεθνή βιβλιογραφία που αφορούσαν την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης σε δηλητηρίαση από συγκεκριμένες ουσίες.

Σύμφωνα με τις διεθνείς μελέτες που ανασκοπήθηκαν η συχνότητα της αιμοκάθαρσης σε περιπτώσεις δηλητηρίασης κυμαίνεται μεταξύ 0,06 και 0,3%.^{4,17,56-58} Παρότι οι επιδημιολογικές αυτές μελέτες είχαν σημαντική ετερογένεια και αφορούσαν συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον καθώς δείχνουν μια τάση συνεχούς αύξησης της χρήσης της. Ειδικότερα, από τα στατιστικά στοιχεία φαίνεται πως τα τελευταία χρόνια αυξάνεται η χρήση της αιμοδιάλυσης και μειώνεται αυτή της αιμοπροσρόφησης λόγω των πολλών επιπλοκών της. Επιπλέον κερδίζει έδαφος η χρήση της συνεχούς αιμοδιήθησης/αιμοδιαδίθησης είτε για περεταίρω απομάκρυνση του δηλητηρίου μετά τη γρήγορη απομάκρυνση τις πρώτες ώρες με αιμοδιάλυση και όταν ο ασθενής εμφανίζει αιμοδυναμική αστάθεια ή για αποκατάσταση της ONA στο χώρο της ΜΕΘ. Τα στατιστικά που καταγράφησαν στις χώρες αυτές δείχνουν πως οι συνηθέστερες ουσίες για την απομάκρυνση των οποίων διενεργήθηκε αιμοκάθαρση ήταν το λίθιο, τα σαλυκιλικά, οι αλκοόλες, το βαλπροϊκό οξύ, η θεοφυλλίνη, η ακεταμινοφαίνη και η καρβαμαζεπίνη.

Στην Ελλάδα, παρά τη μεγάλη προσπάθεια του ΚΔ για καταγραφή των περιστατικών, αντίστοιχη καταμέτρηση των περιπτώσεων που συστήθηκε ή που εφαρμόστηκε αιμοκάθαρση δεν είχε πραγματοποιηθεί στο παρελθόν. Στην παρούσα μελέτη καταμετρήθηκαν τα περιστατικά αυτά κατά το έτος 2016 και τα αποτελέσματα που προέκυψαν συμφωνούν με αυτά του εξωτερικού, όσον αφορά τη συχνότητα των αιμοκαθάρσεων (0,3% και επιβεβαιωμένα 0,2% των περιστατικών δηλητηρίασης) αλλά και το είδος των ουσιών στις οποίες χρησιμοποιήθηκε (λίθιο, σαλυκιλικά, βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη, αιθυλική αλκοόλη, μεθανόλη, μετφορμίνη, παρακουάτ κ.α.). Μόνο η εφαρμογή της

αιμοκάθαρσης σε δηλητηρίαση με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά στη χώρα μας σε 5 περιστατικά δε συμφωνεί με τα διεθνή στοιχεία καθώς για τα φάρμακα αυτά η αιμοκάθαρση δεν είναι πλέον ένδειξη. Οι παραπάνω ουσίες έχουν κάποια από τα χαρακτηριστικά εκείνα που επιτρέπουν την απομάκρυνσή τους από το φίλτρο (χαμηλό MB, μικρό Vd, μικρή πρωτεϊνική δέσμευση κλπ) ενώ εκείνη που υπερτερούσε αριθμητικά είναι το λίθιο το οποίο λόγω των χαρακτηριστικών αυτών απομακρύνεται εύκολα και έχει απόλυτη ένδειξη.

Σύμφωνα με τη μηνιαία κατανομή οι περισσότερες αιμοκαθάρσεις στη χώρα μας το συγκεκριμένο έτος συστήθηκαν σε βαριές δηλητηριάσεις που σημειώθηκαν τους καλοκαιρινούς μήνες, για αντιμετώπιση δηλητηρίασης με λίθιο, γεγονός που σχετίζεται με αύξηση των ψυχωτικών επεισοδίων και αποπειρών αυτοκτονίας και την απορρύθμιση των διπολικών ασθενών κατά την περίοδο αυτή. Το καλοκαίρι παρατηρείται και ικανός αριθμός αιμοκαθάρσεων που συστήθηκαν σε δηλητηρίαση με αλκοόλ καθώς η κατανάλωσή του αυξάνεται λόγω τουρισμού. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει την αναγκαιότητα εύκολης πρόσβασης σε υγειονομικές μονάδες που παρέχουν τη δυνατότητα αιμοκάθαρσης σε τουριστικές περιοχές. Αρκετά ήταν και τα περιστατικά στα οποία συστήθηκε αιμοκάθαρση (λίθιο, σαλκυλικά) μετά την περίοδο των εορτών των Χριστουγέννων λόγω της αυξημένης συχνότητας αποπειρών αυτοκτονίας από ασθενείς με κατάθλιψη ή διπολική διαταραχή. Τέλος, οι περισσότερες αιμοκαθάρσεις για απομάκρυνση φυτοφαρμάκων (παραθείο, οργανοφωσφορικά, παρακουάτ κ.α.) συστήθηκαν τους φθινοπωρινούς μήνες που είναι η περίοδος λίπανσης-ψεκασμού και συμβαίνουν οι περισσότερες εκθέσεις.

Βασικός περιορισμός στη μελέτη είναι ότι η καταμέτρηση αφορά περισσότερο σύσταση και λιγότερο επιβεβαιωμένη εφαρμογή αιμοκάθαρσης, γεγονός που δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Αυτό οφείλεται στη συχνή έλλειψη ενημέρωσης του κέντρου από τις υγειονομικές μονάδες για την πορεία των περιστατικών. Η βελτίωση της ενημέρωσης αυτής θεωρείται απαραίτητη και μια νέα, περισσότερο ολοκληρωμένη, καταγραφή των περιστατικών αυτών στο μέλλον θα παρουσίαζε εξαιρετικό ενδιαφέρον.

Η εξωνεφρική κάθαρση συμβάλλει σημαντικά στην αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων. Εφαρμόζεται περισσότερο από 70 χρόνια αλλά η συνεχής εξέλιξη

της τεχνολογίας, και συγκεκριμένα των μεμβρανών και των τεχνικών αιμοκάθαρσης, καθώς και η εμφάνιση νέων φαρμάκων, τοξικών ουσιών και αντιδότην προσθέτει νέα γνώση και χώρο για έρευνα. Ο ρόλος της αιμοκάθαρσης στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι διττός: α) η απομάκρυνση της τοξικής ουσίας μέσω του φίλτρου και β) η αποκατάσταση της ONA που είναι συνέπεια της δηλητηρίασης. Στις μελέτες που ανασκοπήθηκαν υπερτερεί η πρώτη ένδειξη χωρίς να απουσιάζει και η δεύτερη μετά από λήψη συγκεκριμένων τοξικών ουσιών.

Λόγω του πλήθους, της διαφορετικότητας στις ιδιότητες και τη δοσολογία των τοξικών ουσιών και της ποικιλίας στις τεχνικές, τις μεμβάνες και τις παραμέτρους της αιμοκάθαρσης αλλά και στα χαρακτηριστικά των ασθενών, είναι πολύ δύσκολος ο συγκερασμός των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών που έχουν κατά καιρούς πραγματοποιηθεί και η σύσταση συγκεκριμένων ενδείξεων-οδηγιών. Σπουδαίο ρόλο στην προσπάθεια αυτή έπαιξε η σύσταση του EXTRIP group οι οποίοι κατά τα έτη 2014-15 λαμβάνοντας υπόψη όλες τις μέχρι τότε μελέτες προχώρησαν σε σύσταση κατευθυντήριων οδηγιών για την εφαρμογή της αιμοκάθαρσης σε δηλητηρίαση από συγκεκριμένους τοξικούς παράγοντες.¹⁸

Στην παρούσα μελέτη ανασκοπήθηκαν μελέτες που αφορούσαν την εφαρμογή αιμοκάθαρσης σε δηλητηρίαση από τους τοξικούς παράγοντες εκείνους για τους οποίους υπάρχει μεγαλύτερη ένδειξη και διενεργήθηκαν οι περισσότερες συνεδρίες τόσο στη χώρα μας όσο και στο εξωτερικό. Οι παλαιότερες μελέτες εξετάζουν τη μέθοδο της αιμοπροσρόφησης, οι μεταγενέστερες την αιμοδιάλυση ή συνδυασμό τους, αρκετές από τις νεώτερες τη CRRT, συνήθως σε συνδυασμό με την αιμοδιάλυση και ελάχιστες αφορούν την περιτοναϊκή κάθαρση. Σε αρκετούς από τους ασθενείς του συνολικού δείγματος δεν υπήρχαν πλήρη στοιχεία φαρμακοκινητικής (επίπεδα τοξικής ουσίας, τιμές κάθαρσης, χρόνος ημίσειας ζωής κλπ) αλλά μόνο στοιχεία για την κλινική εικόνα, γεγονός που αποδυναμώνει την ισχύ των συγκεκριμένων μελετών.

Σε κάποιες μελέτες, κλινικές δοκιμές ή μελέτες παρακολούθησης-παρατήρησης, πραγματοποιήθηκε σύγκριση ομάδας ασθενών που υποβλήθηκαν σε αιμοδιάλυση ή αιμοπροσρόφηση με ομάδα ελέγχου που έλαβε συντηρητική αντιμετώπιση.^{61,73,81,83,87,91,97,102,103} Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου εκτιμήθηκε

μέσω της βελτίωσης της κλινικής εικόνας και της μείωσης της θνητότητας.^{81,83} Σε αρκετές από αυτές δεν υπήρχε διαφορά στη θνητότητα των δύο ομάδων αλλά η ομάδα της αιμοκάθαρσης περιλάμβανε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα τοξικής ουσίας, βαρύτερη κλινική εικόνα αρχικά και χειρότερη πρόγνωση, γεγονός που δίνει προβάδισμα στην αιμοκάθαρση έναντι της συντηρητικής αντιμετώπισης σε σοβαρές δηλητηριάσεις. Σε δύο μόνο τέτοιες μελέτες^{62,86} η θνητότητα ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έκανε αιμοκάθαρση αλλά οι ασθενείς αυτοί έφτασαν καθυστερημένα στο νοσοκομείο, είχαν υψηλότερα τοξικά επίπεδα και επιδεινωμένη κλινική εικόνα, οπότε η σύγκριση των δύο ομάδων ήταν άνιση.

Η πλειοψηφία των μελετών που ανασκοπήθηκαν ήταν μελέτες περίπτωσης όπου η αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης εκτιμήθηκε μέσω της ταχύτερης μείωσης των τοξικών επιπέδων, της αύξησης του ρυθμού κάθαρσης της τοξικής ουσίας, της μείωσης του χρόνου ημίσειας ζωής ή απλώς της ταχύτερης βελτίωσης της κλινικής εικόνας.^{59,64,65,67,71,72,76,77,82,85,90,96} Από τους λίγους θανάτους που σημειώθηκαν, οι περισσότεροι αφορούσαν λήψη υπερβολικών ποσοτήτων τοξικής ουσίας και πολύ υψηλά επίπεδα κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, ενώ μόνο ένας συνδέθηκε άμεσα με την εξωνεφρική κάθαρση (περιτονίτιδα μετά από περιτοναϊκή κάθαρση). Οι επιπλοκές που παρατηρήθηκαν στις μελέτες αυτές ήταν η υπόταση (κυρίως στη αιμοδιάλυση), η αιμορραγία από το σημείο εισόδου του καθετήρα, η περιτονίτιδα στην περιτοναϊκή κάθαρση, η αιμορραγία και η θρομβοπενία στην αιμοπροσρόφηση. Μία μόνο μελέτη περίπτωσης αφορά κατανάλωση περισσότερων ουσιών⁷⁰ στην οποία η αιμοπροσρόφηση συνέβαλε στην ταχύτερη μείωση των επιπέδων των δύο ουσιών. Ο χρόνος έναρξης της αιμοκάθαρσης φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση της θνητότητας σύμφωνα με κάποιες μελέτες.^{71,88,95} Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε αιμοκάθαρση μέσα στο πρώτο 24ωρο ή πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων τοξικότητας είχαν καλύτερη επιβίωση.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μελέτες που συγκρίνουν περισσότερες μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης για την αντιμετώπιση της δηλητηρίασης.^{72,89,102} Οι μελέτες αυτές συγκρίνουν την αιμοδιάλυση με την αιμοπροσρόφηση με ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα κάθαρσης στη δεύτερη μέθοδο, κυρίως κατά τις πρώτες 2 ώρες, αλλά περισσότερες επιπλοκές, γεγονός που δικαιολογεί τη μειωμένη χρήση της τα τελευταία χρόνια.

Η εφαρμογή της συνεχούς αιμοκάθαρσης (CRRT) αναφέρεται σε αρκετές μελέτες με καλά αποτελέσματα κυρίως για την πρόληψη/αντιμετώπιση του φαινομένου rebound και για την περαιτέρω απομάκρυνση του δηλητηρίου σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια.^{74,76,80} Μετά από κάποιες ώρες συνεδρίας παρατηρείται πτώση των επιπέδων τοξικής ουσίας και βελτίωση της κλινικής εικόνας. Η περιτοναϊκή κάθαρση σε μία μόνο κλινική δοκιμή συγκρίνεται με τη συντηρητική αντιμετώπιση.⁷⁸ Στη μελέτη αυτή δε σημειώνεται θάνατος σε καμία από τις δύο ομάδες αλλά η ομάδα παρέμβασης σημειώνει ταχύτερη βελτίωση της κλινικής εικόνας.

Η αιμοκάθαρση σε σχέση με τη συντηρητική αντιμετώπιση συγκρίνεται σε 3 ακόμα μελέτες.^{68,79,84} Η πρώτη καταλήγει σε ταχύτερη μείωση των τοξικών επιπέδων μέσω της αιμοκάθαρσης σε σχέση με τη χορήγηση αντιδότου, ενώ οι άλλες δύο τη συγκρίνουν με την αλκαλοποίηση των ούρων χωρίς σαφή συμπεράσματα καθώς αφορούσαν λιγότερο τοξικές δόσεις και δεν κατέγραψαν διαφορές στη θνητότητα.

Όσον αφορά την εφαρμογή της αιμοκάθαρσης για την αντιμετώπιση της ONA μετά από δηλητηρίαση, σε δύο μελέτες^{63,94} φαίνεται πως τότε η αιμοκάθαρση εφαρμόζεται σε 2^ο χρόνο και συμβάλλει στη διόρθωση της τιμής της κρεατινίνης. Μια ακόμα ένδειξη της εξωνεφρικής κάθαρσης, η διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης μετά από δηλητηρίαση, είναι αντικείμενο κάποιων μελετών της ανασκόπησης.^{69,98,99,100} Στις μελέτες αυτές εφαρμόστηκε αιμοδιάλυση, αιμοπροσρόφηση ή CRRT και παρατηρήθηκε βελτίωση της κλινικής εικόνας, διόρθωση του Ph, μείωση των τοξικών επιπέδων, του χρόνου νοσηλείας και της θνητότητας.

Όπως και σε παλαιότερες ανασκοπήσεις η πλειοψηφία των μελετών ήταν μελέτες περίπτωσης, κάποιες ήταν παρατήρησης ή παρακολούθησης, χωρίς όμως ομάδα ελέγχου ενώ μόλις τρεις ήταν οι κλινικές δοκιμές. Αυτός είναι και ο σημαντικότερος περιορισμός της ανασκόπησης αυτής καθώς τέτοιου είδους μελέτες έχουν μικρή ισχύ. Η μεγάλη ετερογένεια των μελετών όσον αφορά το είδος τους, τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των δειγμάτων τους (ασθενών), το είδος και την ποσότητα της τοξικής ουσίας αλλά και τη μέθοδο και τις παραμέτρους της εξωνεφρικής κάθαρσης που εφαρμόστηκε δεν επιτρέπουν την

εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τα κριτήρια, τις ενδείξεις και την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης στην αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων. Ο σχεδιασμός περισσότερων τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών που θα πιστοποιήσουν τα οφέλη και τις αρνητικές συνέπειες της αιμοκάθαρσης στις δηλητηριάσεις κρίνεται απαραίτητος. Η μελλοντική ανασκόπηση τέτοιων μελετών θα οδηγήσει σε πιο ασφαλή συμπεράσματα και θα ξεκαθαρίσουν τις ενδείξεις και τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Η αιμοκάθαρση είναι πλέον μια διαδικασία εύκολα προσβάσιμη στις περισσότερες περιοχές της χώρας μας καθώς συνεχώς αυξάνονται οι μονάδες αιμοκάθαρσης. Η χρήση της σε περισσότερες περιπτώσεις δηλητηρίασης αποτελεί μια πρόκληση για το μέλλον λόγω των σωτήριων αποτελεσμάτων της σε συγκεκριμένους τοξικούς παράγοντες. Σε αυτό θα συμβάλλει η καλύτερη ενημέρωση της επιστημονικής ομάδας, που καλείται να διαχειριστεί ένα τέτοιο περιστατικό, για τις αντίστοιχες μελέτες και τις κατευθυντήριες οδηγίες, η καλύτερη επικοινωνία με το κέντρο δηλητηριάσεων και η συνεχώς αυξανόμενη εμπειρία.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η αιμοκάθαρση επιβάλλεται σε περιπτώσεις δηλητηρίασης με έκθεση σε μεγάλη ποσότητα συγκεκριμένων τοξικών ουσιών, οι οποίες δεν απομακρύνονται ικανοποιητικά με άλλες λιγότερο επεμβατικές μεθόδους, ή προκαλούν την εμφάνιση ΟΝΑ ή μεταβολικής οξέωσης.
- Οι συνήθεις ουσίες για την απομάκρυνση των οποίων εφαρμόζεται αιμοκάθαρση είναι το λίθιο, οι αλκοόλες, τα σαλυκιλικά, η μετφορμίνη, τα αντιεπιληπτικά, η θεοφυλλίνη, τα βαρβιτουρικά, το παρακουάτ κ.α.
- Η έγκαιρη εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της τοξικότητας, της θνητότητας και του χρόνου νοσηλείας των ασθενών αυτών.
- Η αιμοδιάλυση φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα στη απομάκρυνση της τοξικής ουσίας και έχει λιγότερες επιπλοκές σε σχέση με την αιμοπροσρόφηση.
- Η συνεχής αιμοκάθαρση χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς στη ΜΕΘ και για πρόληψη του φαινομένου rebound, ενώ η MARS είναι μια νέα πολλά υποσχόμενη εξωηπατική μέθοδος για την απομάκρυνση δεσμευμένων με πρωτεΐνες ουσιών (π.χ. τοξίνες μανιταριών), χωρίς όμως ασφαλείς μελέτες που να αφορούν την περίπτωση δηλητηρίασης.
- Η διενέργεια περισσότερων μελετών με μεγαλύτερη ισχύ που θα επιβεβαίωναν τα θετικά αποτελέσματα της αιμοκάθαρσης στις δηλητηριάσεις, η καλύτερη επικοινωνία των θεραπόντων ιατρών με το ΚΔ και η διευκόλυνση της πρόσβασης στη μέθοδο σε όλη τη χώρα θα συνέβαλε σημαντικά στην καλύτερη αντιμετώπιση των περιστατικών αυτών.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Goldfrank L, Flomenbaum N, LeWin N et al. Toxicologic emergencies. Appleton & Lange 1994
2. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Center's National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2011; 49:910-941
3. http://www.who.int/environmental_health_emergencies/poison/en/
4. Ghannoum M, Gosselin S. Enhanced Poison Elimination in Critical Care. Adv Chronic Kidney Dis 2013 Jan 1; 20:94-101
5. Patel N, Bayliss GP. Developments in extracorporeal therapy for the poisoned patient. Adv Drug Del Rev 2015 Aug 1; 90:3-11
6. Νέου Π. Κλινική Τοξικολογία και Θεραπευτική Αντιμετώπιση Δηλητηριάσεων. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2007
7. http://0317.syzefxis.gov.gr/wp-content/uploads/2017/12/Apolog_2015.pdf
8. www.poison.org/poison-statistic-national
9. Βερονίκη Φ, Παπαδόπουλος Α. Δηλητηριάσεις. Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής: 154-165. Διαθέσιμο από: https://anesthesia.gr/download/TOMOS_11/tefhos_23/17.pdf
10. Schnur J, John RM. Childhood lead poisoning and the new Centers for Disease Control and Prevention guidelines for lead exposure. J Am Assoc Nurse Pract 2014 May; 26(5):238-47
11. Beikircher M, Berenzi P, Mantovan F. Prevention of accidental poisonings in the household with children under 6 years of age. Kinderkrankenschwester 2012 May; 190-3
12. Fertel B, Nelson L, Goldfarb D. Extracorporeal Removal Techniques for the Poisoned Patient: A Review for the Intensivist. J Int Care Med 2010; 25(3):139-148
13. Bouchard J, Roberts D, Roy L, et al. Principles and Operational Parameters to Optimize Poison Removal with Extracorporeal Treatments. Semin Dial 2014:1-10
14. Ghannoum M, Bouchard J, Nolin T, et al. Hemoperfusion for the Treatment of poisoning: Technology, Determinants of Poison Clearance and Application in Clinical Practice. Semin Dial 2014 Jul-Aug; 24(4):350-361

15. Tyagi P, Winchester J, Feinfeld D. Extracorporeal removal of toxins. *Kidney Int* 2008; 74:1231-1233
16. Monaghan K, Alcierno M. Extracorporeal Removal of Drugs and Toxins. *Vet Clin Small Anim* 2011; 41:227-238
17. Mirrakhimov A, Barbaryan A, Gray A, Ayach T. The role of Renal Replacement Therapy in Management of Pharmacologic Poisonings. *Int J Nephrol* 2016. Available from: [URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5155094](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5155094)
18. Lavergne V, Nolin T, Hiffman R.S, et al. The EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning) workgroup: guideline methodology. *Clin toxicol* 2012; 50:403-413
19. Parienti JJ, Megarbane B, Fischer MO, Lautrette A, Gazui N, Marin N, Hanouz JL, Ramakers M, Daubin C, Mira JP, Charbonneau P, du Cheyron D; Cathedia Study G: Catheter dysfunction and dialysis performance according to vascular access among 736 critically ill adults requiring renal replacement therapy: a randomized controlled study. *Crit Care Med* 2010; 38:1118–1125
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:1–138
21. Kelber J, Delmez JA, Windus DW: Factors affecting delivery of high-efficiency dialysis using temporary vascular access. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:24–29
22. Leblanc M, Fedak S, Mokris G, Paganini EP: Blood recirculation in temporary central catheters for acute hemodialysis. *Clin Nephrol* 1996; 45:315–319
23. Little MA, Conlon PJ, Walshe JJ: Access recirculation in temporary hemodialysis catheters as measured by the saline dilution technique. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:1135–1139
24. McGill RL, Blas A, Bialkin S, Sandroni SE, Marcus RJ: Clinical consequences of heparin-free hemodialysis. *Hemodial Int* 2005; 9:393–398
25. Martin PY, Chevrolet JC, Suter P, Favre H: Anticoagulation in patients treated by continuous venovenous hemofiltration: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:806–812

26. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R: Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract* 2003; 94:c94–c98
27. Van der Voort PH, Gerritsen RT, Kuiper MA, Egbers PH, Kingma WP, Boerma EC: Filter run time in CVVH: pre- versus post-dilution and nadroparin versus regional heparin-protamine anticoagulation. *Blood Purif* 2005; 23:175–180
28. Mendonca S, Gruta A. Extracorporeal managements of poisonings. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23:1-7
29. Orłowski J. M., Hou S., Leikin J. B. Extracorporeal removal of drugs and toxins. *Clinical Toxicology*, 1st Edition 2001. pp. 43–50
30. Goldfarb D. Principles and techniques applied to enhance elimination. In: Nelson L., Lewin N. A., Howland M. A., Hoffman R. S., Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th. McGraw-Hill, 2010. pp. 135–148
31. Bouman CS. Antimicrobial dosing strategies in critically ill patients with acute kidney injury and high-dose continuous veno-venous hemofiltration. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14:654–9
32. Churchwell MD, Mueller BA. Drug dosing during continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009; 22(2):185–8
33. Matzke GR, Frye RF. Drug administration in patients with renal insufficiency. Minimising renal and extra-rena ltoxicity. *Drug Saf* 1997; 16:205-31
34. Lam YW, Banerji S, Hatfield C, Talbert RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32:30-57
35. Pond SM. Extracorporeal techniques in the treatment of poisoned patients. *Med J Aust* 1991; 154:617-22
36. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, et al. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009; 37(7):2268–82
37. Bohler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drugs and dosage. *Kidney Int Suppl* 1999; 56(72):S24–8
38. Bayliss G. Dialysis in the poisoned patient. *Hemodial Int* 2010; 14:158–67

39. Ratanarat R, Brendolan A, Volker G, Bonello M, Salvatori G, Andrikos E, Yavuz A, Crepaldi C, Ronco C: Phosphate kinetics during different dialysis modalities. *Blood Purif* 2005; 23:83–90
40. Treysman L, Meehan TJ, Schlieben DJ, Ducre B, Erickson TB: Pharmacokinetic Modeling of Lithium Elimination During 67 Continuous Hours of High Flux Hemodialysis (abstract). *Clin Toxicol* 2010; 48:647
41. Daugirdas J, Blake P, Ihg T. *Handbook of Dialysis*. 4th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2007
42. Hastings D, Patel B, Torloni AS, et al. Plasmapheresis therapy for rare but potential fatal reaction to rituxib. *J Clin Apher* 2009; 24:28-31
43. Bhatt AP, Neppali VT, Kelley EA, Schlueter AJ, Thomas CP. Dextran removal by plasmapheresis in a kidney-pancreas transplant recipient with dextran 40-induced osmotic nephrosis. *Am J Kid Dis* 2011; 57:621-623
44. Jones JS, Dougherty J. Current status of plasma-pheresis in toxicology. *Ann Emerg Med* 1986; 15:474-82
45. Meert KL, Ellis J, Aronow R, Perrin E. Acute ammonium dichromate poisoning. *Ann Emerg Med* 1994; 24:748-50
46. Kiproff DD, Golden P, Rohe R, et al. Adverse reactions associated with mobile therapeutic apheresis: Analysis of 17,940 procedures. *J Clin Apher* 2001; 16:130-133
47. Farooq MM, Freischlag JA. Peritoneal dialysis: an increasingly popular option. *Semin Vasc Surg* 1997; 10(3):144-150
48. Goldfarb DS. Principles and techniques applied to enhance the elimination of toxic compounds. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. *Goldfrank's Toxicol Emergencies*. New York, NY: McGraw-Hill, 2006:160-172
49. Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kid Dis* 2004; 44(5): 779-791
50. Hannah EL, Stevenson KB, Lowder CA, et al. Outbreak of hemodialysis vascular access site infection related to malfunctioning permanent tunneled catheters: making the case for active infection surveillance. *Infect Control Hosp Epidem* 2002; 23(9):538-541

51. Klevens RM, Edwards JR, Andrus ML, et al. Special Report: Dialysis surveillance report: national healthcare safety network (NHSN)-data summary for 2006. *Semin Dial* 2007; 21(1):24-28
52. Nori US, Manoharan A, Yee J, et al. Comparison of low-dose gentamycin with minocycline as catheter lock solutions in the prevention of catheter-related bacteremia. *Am J Kid Dis* 2006; 48(4):596-605
53. Saad TE. Central venous dialysis catheters: catheter-associated infection. *Semin Dial* 2001;14(6):446-451
54. Caskey F, Dawnay A, Farrington K, Feest T, Fogarty D, Inward C, et al. UK Renal Registry 2010 Report. 13th Annual Report of the Renal Association. *Nephron Clin Pract* 2011; 119(2):135-140
55. Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney International* 2011; 79:587-598
56. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, et al. 2013 annual report of the American Association of Poison Control Center's National Poison Data System (NPDS):31st annual report. *Clin Toxicol* 2014; 52(10):1032-1283
57. Rhyee SH, Farrugia L, Campleman SL, et al. The toxicology investigators consortium case registry-the 2014 experience. *J Med Toxicol* 2015; 11(4):388-409
58. Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, et al. Practice Trends in the Use of Extracorporeal Treatments for Poisoning in Four Countries. *Semin Dial* 2016; 29(1):71-80
59. Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, et al. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol* 2014; 52:856-67
60. Blakely P, McDonald BR. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1995 Jul; 6(1):48-53
61. GazzardBG, Willison RA, Weston MJ et al. Charcoal haemoperfusion for paracetamol overdose. *Br J Clin Pharmacol* 1974; 1:271-275
62. Higgins RM, Goldsmith DJ, MacDiarmid-Gordon A et al. Treating paracetamol overdose by charcoal haemoperfusion and long-hours high-flux dialysis. *QJM* 1996; 89:297-306

63. Mietka-Ciszowska A, Stojakowska M, Groszek B. Severe paracetamol poisoning complicated with liver and renal failure-case report and review of literature. *Przeql Leq* 2012; 69(8):614-7
64. Ghannoum M, Kazim S, Grunbaum AM et al. Massive acetaminophen overdose: effect of hemodialysis on acetaminophen and acetylcysteine kinetics. *Clin Toxicol (Phila)* 2016 Jul; 54(6):519-22
65. Serjeant L, Evans J, Sampaziotis F et al. Haemodialysis in acute paracetamol poisoning. *BMJ* 2017 Jan 17; 2017
66. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP et al. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poison. *Clin Toxicol* 2002; 40(4):415-446
67. Roberts DM, Yates C, Megarbane B et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systemic review and consensus statement. *Crit Care Med* 2015; 43(2):461-472
68. Brent J, McMartin K, Phillips S et al. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001; 344(6):424-429
69. Mydlik M, Derzsiova K, Mizla P et al. Diagnosis and therapy of ethylene glycol poisoning-analysis of 20 patients. *Vnitr Lek* 2002 Nov; 48(11):1054-9
70. Moinho R, Dias A, Estanqueiro P and Neves JF. Overdose with antiepileptic drugs: the efficacy of extracorporeal removal techniques. *BMJ* 2014. Available from: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4244515/>
71. Ghannoum M, Laliberte M, Nolin TD et al. Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol* 2015; 53:454-465
72. Ghannoum M, Yates C , Galvao TF et al. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol* 2014; 52: 993-1004
73. Singh SM, McCornic BB, Mustata S et al. Extracorporeal management of valproic acid overdose: a large regional experience. *J Nephrol* 2004; 17:43-49
74. Al Aly Z, Yalamanchili P, Gonzalez E. Extracorporeal management of valproic toxicity: a case report and review of the literature. *Semin Dial* 2005; 18(1):62-66

75. O'Malley GF. Emergency Department Management of Salicylate-Poisoned Patient. *Emerg Med Clin N Am* 2007; 25:336-346
76. Papakostas MF, Hoge M, Baum M, Davila SZ. Use of Continuous Renal Replacement Therapy in Salicylate Toxicity: A Case Report and Review of the Literature. *Heart and Lung*. 2016: 1-4. Available from: [URL:http://www.heartandlung.org](http://www.heartandlung.org)
77. Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systemic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Ann Emerg Med* 2015 Aug; 66(2):165-81
78. Summit RL, Etteldorf JN. Salicylate intoxication in children-experience with peritoneal dialysis and alkalization of the urine. *J Pediatr* 1964; 64:803-814
79. Higgins RM, Connolly JO, Hendry BM. Alkalization and Hemodialysis in Severe Salicylate Poisoning: Comparison of Elimination Techniques in the Same Patient. *Clin Nephrol* 1998 Sep; 50(3):178-83
80. Wrathall G, Sinclair R, Moore A, Pogson D. Three case reports of the use of haemodiafiltration in the treatment of salicylate overdose. *Hum Exper Toxicol* 2001; 20:491-5
81. Shively RM, Hoffman RS, Manini A. Acute Salicylate Poisoning: Risk factors for severe outcome. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017 Mar;55(3):175-180.
82. Mactier R, Laliberte M, Mardini J et al. Extracorporeal Treatment for barbiturate poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. *Am J Kid Dis* 2014; 64(3):347-358
83. Botti P, Garcia P, Dannaoui B, Ieri A, Pistelli A. Hemodialysis vs forced alkaline diuresis in acute barbiturate poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2004; 42(4):518
84. Srinivas S, Karanth S, Nayyar V. Does it matter how we treat phenobarbitone overdose of moderate severity? *Indian J Crit Care Med* 2004; 8:153-156
85. Ghannoum M, Wiegand TJ, Liu KD et al. Extracorporeal treatment for theophylline poisoning: Systemic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol* 2015; 53:215-229
86. Park GD, Spector R, Roberts RJ, Goldberg MJ, Weismann D, Stillerman A, Flanigan MJ. Use of hemoperfusion for treatment of theophylline intoxication. *Am J Med* 1983; 74:961-966

87. Woo OF, Pond SM, Benowitz NL, Olson KR. Benefit of hemoperfusion in acute theophylline intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1984; 22:411–424
88. Shannon M. Predictors of major toxicity after theophylline overdose. *Ann Intern Med* 1993; 119:1161–1167
89. Shannon MW. Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. *Acad Emerg Med* 1997; 4:674–678
90. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI et al. Extracorporeal treatment for lithium poisoning: Systemic review and recommendation from the EXTRIP workgroup. *Clin J Am Nephrol* 2015; 10(5):875-887
91. Bailey B, McGuigan M: Comparison of patients hemodialyzed for lithium poisoning and those for whom dialysis was recommended by PCC but not done: What lesson can we learn? *Clin Nephrol* 2000; 54: 388–392
92. Megarbane B, Baud F: Do we have to clear plasma or cells from toxicant? A lesson from lithium poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2002; 40: 313–314
93. Lopez JC, Perez X, Labad J, Esteve F, Manez R, Javierre C: Higher requirements of dialysis in severe lithium intoxication. *Hemodial Int* 2012; 16: 407–413
94. Yang WS, Lin CH, Huang JW et al. Acute renal failure caused by mushrooms poisoning. *J Formos Med Assoc* 2006; 105(3):263-267
95. Mydlik M, Derzsiova K, Frank K. Renal replacement therapy in acute poisonings—one center experience. *Przegl Lek* 2013; 70(6):381-5
96. Galello DP, Liu KD, Wiegand TJ et al. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: Recommendations from the Extracorporeal Treatments in Poisoning workgroup. *Crit Care Med* 2015 Aug; 43(8):1716-30
97. Peters N, Jay N, Barraud D, et al: Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12:R149
98. Muioli A, Maresca B, Manzione A et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. *J Nephrol* 2016
99. Garg SK, Singh O, Deepak D et al. Extracorporeal treatment with high-volume continuous venovenous hemodiafiltration and charcoal-based sorbent hemoperfusion for severe metformin-associated lactic acidosis. *Indian J Crit Care Med* 2016; 20(5):295-8

100. Liu S, Xu L, Huang R et al. High-volume continuous venovenous hemodiafiltration plus resin hemoperfusion improves severe metformin-associated toxicity. *J Diabetes Investig* 2018; 9(4):975-978
101. Gawarammana IB and Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72(5):745-757
102. Hong SY, Yang JO, Lee EY and Kim SH. Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo. *Toxicol and Indust Health* 2003; 19:17-23
103. Kang MS, Gil HW, Yang JO et al. Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination. *J Korean Med Sci* 2009; 24(1):156-160

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ
ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ**

ΥΦΑΝΤΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η αιμοκάθαρση συστήνεται, ολοένα και περισσότερο, από το Κέντρο Δηλητηριάσεων για την απομάκρυνση συγκεκριμένων τοξικών ουσιών αλλά και την αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας ή της μεταβολικής οξέωσης που επέρχεται από τη δηλητηρίαση.

Σκοπός: Η διερεύνηση της συχνότητας ένδειξης και διενέργειας αιμοκάθαρσης σε περιπτώσεις δηλητηρίασης στην Ελλάδα και το εξωτερικό και της αποτελεσματικότητάς της σε επιλεγμένες τοξικές ουσίες.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση των ημερήσιων δελτίων καταγραφής κλήσεων του Κέντρου Δηλητηριάσεων στην Ελλάδα κατά το έτος 2016 και καταμέτρηση των περιστατικών στα οποία υπήρχε ένδειξη αιμοκάθαρσης και όσων επιβεβαίωσαν την εφαρμογή της. Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε σύνθετη αναζήτηση διεθνούς βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων PUBMED, SCOPUS και επιλογή μελετών που αφορούσαν την συχνότητα της αιμοκάθαρσης σε περιπτώσεις δηλητηρίασης και την αποτελεσματικότητά της σε συγκεκριμένες τοξικές ουσίες.

Αποτελέσματα: Αιμοκάθαρση συστήθηκε στο 0,3% και επιβεβαιώθηκε στο 0,2% των δηλητηριάσεων στην Ελλάδα, κυρίως σε τοξικές εκθέσεις σε λίθιο, σαλυκιλικά, βαλπροϊκό οξύ, αιθυλική αλκόλη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και φυτοφάρμακα, ουσίες που λόγω των χαρακτηριστικών τους απομακρύνονται ικανοποιητικά από το φίλτρο. Ανάλογα είναι και τα στοιχεία της διεθνούς βιβλιογραφίας όπου παρατηρείται αύξηση στη χρήση της αιμοδιάλυσης για ταχεία απομάκρυνση του δηλητηρίου, της συνεχούς αιμοδιήθησης σε αιμοδυναμική αστάθεια και για πρόληψη φαινομένου rebound και μείωση της αιμοπροσρόφησης λόγω επιπλοκών. Οι μελέτες που αφορούσαν την αποτελεσματικότητα της εξωνεφρικής κάθαρσης, ήταν μελέτες περίπτωσης, παρατήρησης ή παρακολούθησης και κλινικές δοκιμές με ελλιπή στοιχεία και κατέγραφαν ταχύτερη πτώση των τοξικών επιπέδων, ταχύτερη βελτίωση της κλινικής εικόνας και μείωση της θνητότητας.

Συμπεράσματα: Η αιμοκάθαρση φαίνεται να συμβάλει σημαντικά στην αντιμετώπιση σοβαρών εκθέσεων σε συγκεκριμένες τοξικές ουσίες. Κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια μελετών με μεγαλύτερη ισχύ που θα επιβεβαιώνουν τα θετικά της αποτελέσματα και η βελτίωση της πρόσβασης των επαγγελματιών υγείας στη μέθοδο αυτή.

Λέξεις Κλειδιά: αιμοκάθαρση ή εξωνεφρική κάθαρση, δηλητηρίαση ή υπερδοσολογία ή τοξικότητα, λίθιο, αλκοόλες, βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη, ακεταμινοφαίνη ή παρακεταμόλη, σαλυκιλικά, θεοφυλλίνη, μεφορμίνη, βαρβιτουρικά, μανιτάρια, παρακουάτ

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

FACULTY OF NURSING

POSTGRADUATE PROGRAMME

SPECIALIZATION: INTENSIVE AND EMERGENCY NURSING

DIRECTION: CLINICAL NURSING

THE ROLE OF DIALYSIS IN THE TREATMENT OF POISONING

YFANTI AIKATERINH

REGISTERED NURSE

ABSTRACT

Introduction-Background: Dialysis is sometimes suggested by poison centers in order to enhance the elimination of toxins or to treat the acute kidney injury and the metabolic acidosis that follows poisoning.

Aim: The aim of this study is to record the annual rate of dialysis indication and application in poisoning in Greece and to review the corresponding international rates and the efficacy of the method as a treatment of serious exposure to specific toxins.

Methodology: A retrospective study was carried out on the cases that were reported by phonecalls to National Poison Center during 2016 and a review of the literature in Pubmed and Scopus data base was performed searching articles relevant to the rates and the efficacy of dialysis in poisoning.

Results: During the study period, dialysis was suggested in 0.3% of poisoning cases in our country and was finally applied in 0.2% of them, when the toxin was amenable to removal by dialysis such as lithium, salicylate, valproic acid, ethylene glycol, tricyclic antidepressants and some pesticides. According to the literature the rates are similar abroad, hemodialysis is the first choice in most cases and

there is an increasing use of Continuous Replacement Therapy which is applied later in unstable patients or in order to prevent rebound. Hemoperfusion seems to be abandoned because of its many complications. The studies on the efficacy of dialysis were mostly case reports, cohort or observational studies and clinical trials with lacking data and low evidence and showed quicker elimination of the toxins, quicker clinical improvement and lower fatality.

Conclusions: Dialysis seems to play an important role in the management of serious poisoning by specific toxins. More studies of high quality are required to ensure the efficacy of the method that should be better accessible to health care providers.

Key Words: dialysis or extracorporeal treatment, poisoning or overdose or intoxication, lithium, valproic acid, carbamazepine, acetaminophen or paracetamol, metformin, barbiturate, amanita, paraquat, methanol, ethylene glycol, salicylate, theophylline.