

Specifická antidota

Ústav farmakologie a toxikologie

SPECIFICKÁ ANTIDOTA

Terapie většiny otrav je založena na zajištění základních životních funkcí a zvládnutí aktuálních symptomů. K zabránění dalšího vstřebávání toxických látek z GIT se používají nescifická antidota. Zrychleného vyloučení některých látek může být dosaženo buď urychlením fyziologických procesů, nebo je nutné použít pro odstranění jedu z organismu mimotělní eliminační metody, které se používají jen u těžkých otrav některými látkami. Pro velmi malý počet látek jsou k dispozici specifická antidota, která neutralizují účinky toxinů jejich vyvázáním v organismu, antagonizováním jejich vazby na receptor či vytěsněním z jiného vazebného místa, doplněním substrátů, jejichž hladiny jsou v důsledku intoxikace snižované, nebo např. blokováním metabolických pochodů, které se podílejí na toxickém účinku látky.

Postup při otravách zahrnuje:

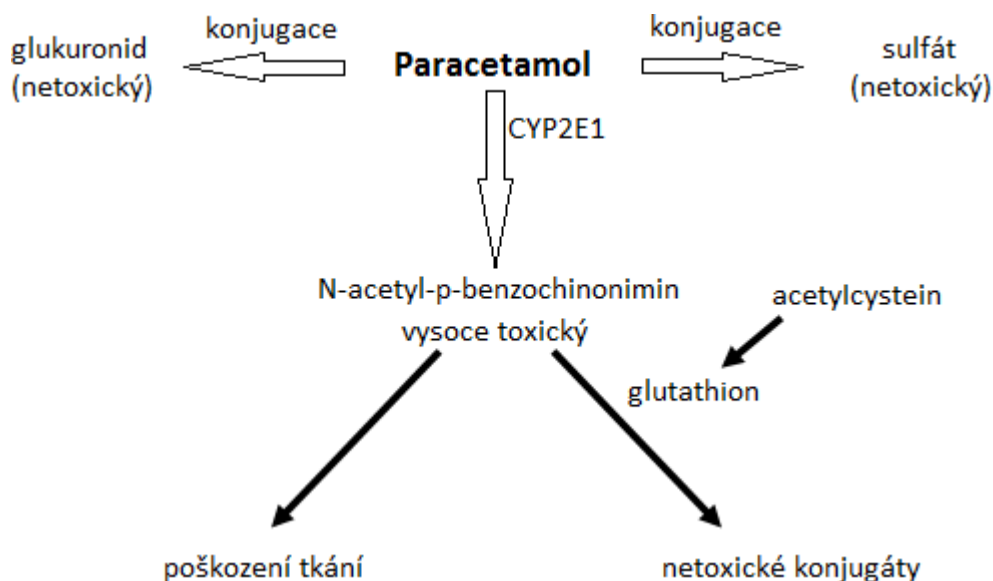
- zajištění průchodnosti dýchacích cest a podporu nebo náhradu ventilace
- udržení stabilních hemodynamických parametrů, doplňování tekutin a kontrolu elektrolytové, a vodní rovnováhy, kontrolu a korekci acidobazické poruchy
- terapii křečí, léčbu poruch srdečního rytmu
- zabránění dalšímu vstřebávání toxické látky – primární eliminace
- podporu eliminace již vstřebané toxické látky nebo jejich metabolitů
- podání antidot

Přehled nejběžněji používaných antidot je uveden v tabulce. Podrobnosti jsou uvedené dále v textu.

INTOXIKACE	ANTIDOTUM
anticholinergní látky (atropin)	fyzostigmin
kyanidy	hydroxokobalamin, dikobalt edetát + glukóza, thiosíran sodný, amylnitrit
karbamáty	atropin
organofosfáty	atropin, oximy
methemoglobinizující látky	methylenová modř
anorganické olovo	CaNa₂EDTA, DMSA
anorganický arsen	dimerkaprol
anorganická rtuť	dimerkaprol, DMSA, DMPS
měď	penicilamin
cesium, thalium	pruská modř (hexakynoželeznatan draselný)
železo	deferoxamin, deferipron, deferasirox
muskarinová otrava houbami	atropin
muchomůrka zelená	silibinin, N-acetylcystein
lokální anestetika	i.v. 20% lipidová emulze
benzodiazepiny	flumazenil
opiáty, opioidy	naloxon
digoxin	digitalisový antitoxin,
etylenglykol, metanol	etanol, fomepizol
paracetamol	N-acetylcystein
warfarin	vitamin K, koncentrát protrombinového komplexu, čerstvě zmražená plazma
heparin	protamin sulfát
gatraný	idarucizumab
xabany	andexanet alfa
rokuronium, vekuronium	sugammadex

Acetylcystein

Paracetamol je konjugován v játrech na glukuronid a sulfát. U mladších dětí převažuje tvorba sulfátu, po 12 letech věku tvorba glukuronidu. Jen několik procent paracetamolu se metabolizuje (prostřednictvím enzymu CYP2E1) na značně toxický N-acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI), který je inaktivován glutationem. Jestliže se při předávkování tento intermediární reaktivní metabolit hromadí, nastává toxické poškození jater a ledvin. Acetylcystein regeneruje zásoby glutationu a může přímo detoxikovat NAPQI. Jeho včasným podáním lze zabránit rozvoji ireverzibilního poškození jater. Poškození jater se rozvíjí postupně s maximem asi 3. - 4. den po intoxikaci. Při intoxikaci paracetamolem se podává aktivní uhlí. Acetylcystein se použije, pokud došlo k intoxikaci hepatotoxickou dávkou paracetamolu, což je 150 mg/kg. Pokud není známá užitá dávka paracetamolu, považuje se za hepatotoxickou hladina paracetamolu v krvi 200 mg/l 4 hodiny po požití. Více ohroženi jsou pacienti s indukovanými jaterními enzymy (užívající například karbamazepin, fenytoin, primadon, rifampicin, fenobarbital, rifabutin, nevirapin, efavirenz nebo třezalku), alkoholici a pacienti s malnutricí. Acetylcystein je třeba podat co nejdříve po intoxikaci (ideálně do 8–10 hodin). Podává se přednostně i.v. Jako první pomoc lze acetylcystein podat orálně. K dispozici bývá ve formě šumivých tablet nebo sirupu, neboť jde o často předepisované mukolytikum. Orální preparáty obsahují 100–600 mg acetylcysteinu.



Naloxon

Naloxon je antagonist opioidních receptorů. Používá se při intoxikaci opioidy. Intoxikace opioidy vede po počáteční euforii k útlumu CNS, hypotenzi, bradykardii, svalové hypotonii, typická je mióza. Pacienta na životě ohrožuje útlum dechového centra. Naloxon se podává i.v., existují také i.m. autoinjektory a nazální spreje. V akutních případech je možné podat subkutánně.

Obvyklá úvodní dávka je 0,4 mg až 2,0 mg. Je-li třeba, aplikace může být opakována v intervalech 3 – 5 minut, dokud nejsou restituovány vědomí a rovněž rytmické dýchání. Jestliže po celkové dávce 10 mg nedojde ke zlepšení respirace nebo je jen přechodné a stav pacienta není zlepšen, je diagnóza intoxikace opioidy sporná. Některé opioidy působí dlouhodobě a jejich účinnost významně přesahuje délku účinku bolusově podaného naloxonu

(metadon, dihydrokodein a další). V takovém případě se doporučuje podat naloxon v infuzi, čímž se zabrání tzv. **refentanylizaci** – opětovnému nástupu účinku opioidu po podání krátkodobě účinného antagonisty.

Podání naloxonu závislým na opiátech může vyvolat abstinenční příznaky (nauzea, zvracení, průjem, slabost, tachykardie, zvýšení arteriálního tlaku, horečka, výtok sekretu z nosu, kýčání, piloerekce, pocení, zívání, podrážděnost, nervozita, úzkost, bolesti břicha, třes).

Flumazenil

Flumazenil je antagonist benzodiazepinů na jejich vazebném místě na GABA_A receptoru. Je určen k odstranění centrálně sedativních účinků benzodiazepinů při jejich předávkování a v diferenciální diagnostice k vyloučení či potvrzení diagnózy intoxikace benzodiazepiny. Hypnosedativní účinek benzodiazepinů je po intravenózní aplikaci flumazenilu odstraněn velmi rychle (1 – 2 minuty). Doba působení některých benzodiazepinů však může být delší, než účinek flumazenilu, proto pokud po dosažení přechodného stavu bdělosti znovu dochází k útlumu, může být nutné jeho opakované podání.

Fyzostigmin

Fyzostigmin je alkaloid s parasymptomimetickými účinky. Mechanismem účinku je reverzibilní inhibice acetylcholinesterázy. Využívá se k léčbě otrav anticholinergiky (tj. látkami, které narušují přenos acetylcholinových signálů), jako je **atropin, skopolamin** (alkaloidy obsažené například v rulíku zlomocném – *Atropa belladonna* a durmanu obecném – *Datura stramonium*)

Otrava metanolem a etylenglykolem

Jako první pomoc se podává **etanol** p.o. a následně se pokračuje v podávání i.v. Cílem je dosáhnout hladiny etanolu v krvi mezi 1 – 1,5 ‰. Intravenózně se užívá 10% roztok etanolu, pro perorální užití lze uplatnit roztoky až do koncentrace 40 % - ty je však vhodné naředit k zamezení iritace žaludeční sliznice. Etanol se přednostně metabolizuje pomocí alkoholdehydrogenázy, a zpomaluje tak biotransformaci etylenglykolu nebo metanolu na jejich toxické produkty. V případě etylenglykolu je toxickým metabolitem glykolaldehyd, kyselina glykolová, glyoxylová a nakonec kyselina šťavelová. V případě metanolu je to formaldehyd a kyselina mravenčí. Dialýzou je pak možné odstranit jak metanol (etylenglykol), tak jejich toxické metabolity (pozor, hemodialýzou se odstraní i etanol, je třeba upravit dávky). V případě obou otrav vzniká těžká acidóza, kterou je třeba korigovat (bikarbonát sodný).

Fomepizol, chemicky 4-methylpyrazol je kompetitivní inhibitor alkoholdehydrogenázy distribuovaný ve formě 5mg/ml roztoku po 20ml ampulích, který lze podávat perorálně či intravenózně. Ve srovnání s etanolem má snadnější klinické použití, nevyžaduje monitorování hladiny, netlumí CNS, nepůsobí opilost ani hypoglykémii a může omezit použití hemodialýzy (podá-li se brzy a není-li výrazná metabolická acidóza). V případě použití hemodialýzy je fomepizol také účinně odstraňován, proto by se po každém cyklu dialýzy měla poslední dávka zopakovat.

Jako doplňující látka v terapii otrav metanolem se užívá kyselina listová či folinová. Cílem je posílit folát-dependentní přeměnu kyseliny mravenčí na oxid uhličitý a vodu.

Hemodialýza je vhodná zejména u těžkých a velmi těžkých otrav metanolem, protože významně odstraňuje metanol i kyselinu mravenčí a koriguje metabolické poruchy, ale protože při léčbě antidotem se metanol odbourává velmi pomalu, může být vhodné nasadit hemodialýzu i u pacientů s nižšími koncentracemi metanolu.

Otrava muchomůrkou zelenou

Muchomůrka zelená obsahuje amatoxiny a faloidiny. Otravu způsobují převážně amatoxiny, neboť faloidiny nejsou vstřebávány z GIT. Letální dávku může obsahovat již 50 g houby (1 plodnice). Amatoxiny jsou termostabilní cyklické oligopeptidy, váží se na plazmatické bílkoviny a podstupují enterohepatální recirkulaci. Inhibují RNA polymerázu II a tím blokuje proteosyntézu.

První projevy mají dlouhou latenci - až 14 hodin od požití, kdy se objevují gastrointestinální příznaky, po dalších dvou dnech dochází k selhání jater a eventuálně ledvin. Smrt nastává za 3 – 10 dní. Při léčbě se podávají vysoké dávky aktivního uhlí, doplňují se minerály a tekutiny. Snahy eliminovat toxin hemodialýzou či hemoperfuzí jsou úspěšné jen částečně. Ani použití benzylpenicilinu k vytěsnění amatoxinů z vazby na albumin pro jejich rychlejší vyloučení nemá významný efekt.

Za antidotum je u otrav amatoxiny považován **silibinin**. Jedná se flavolignan obsažený v ostropestřci mariánském (*Silybum marianum*). Účinek spočívá v inhibici absorpce amatoxinů do jaterních buněk, tedy v přerušení enterohepatální cirkulace amatoxinů. Snižuje tím intracelulární koncentraci toxinů, aniž by byla ovlivněna jejich biliární eliminace. Zároveň zvyšuje syntetickou kapacitu jaterních buněk stimulací tvorby ribosomální RNA. Užívá se přípravek Silibinin-C-2,3dihydrogensukcinát (Legalon SIL), který je k dispozici v rámci specifického léčebného programu.

Pokud není k dispozici silibinin, doporučuje se také použít acetylcystein, jako u otravy paracetamolem. U těžkých intoxikací je život zachraňujícím výkonem transplantace jater.

Muskarinová otrava houbami

Muskarinovou otravu houbami způsobují především houby rodu *Clytocybe* (strmělky) a *Inocybe* (vláknice), především vláknice začervenalá (Patouillardova). Příznaky nastupují rychle – mezi 15 minutami až cca 2 hodinami po požití a jsou poměrně dramatické. Slinění, slzení, pocení, mióza, průjem, gastritida, hypotenze, bradykardie a může být dušnost. Antidotem je atropin.

Otrava muchomůrkou červenou (*Amanita muscaria*) je i přes její název především otravou psychoaktivními látkami (kyselina ibotenová a muscimol). Objevují se halucinace, excitace, delirium, svalové spasmy. Totéž platí pro muchomůrku tygrovanou (*Amanita pantherina*). Podání atropinu by v těchto případech vedlo ke zhoršení projevů!

Otrava organofosfáty

Jsou to tzv. ireverzibilní inhibitory acetylcholinesterázy. Fosforylují aktivní centrum acetylcholinesterázy. Kovalentní vazba mezi enzymem a fosforem je extrémně stabilní (stovky hodin). Mezi organofosfáty patří známé bojové chemické látky, ale používají se i jako insekticidy a také v průmyslu. Vstřebávají se velmi dobře i neporušenou kůží. Otrava má příznaky muskarinové (mióza, porucha akomodace, slinění, slzení, pocení, zvýšená bronchiální sekrece, bronchokonstrikce, zrychlení peristaltiky až kolikovitě bolesti, bradykardie, pokles tlaku), nikotinové (výsledek zvýšení koncentrace acetylcholinu na nervosvalové ploténce, záškuby, křeče, až paralýza a následně zástava dechu) a také příznaky centrální (deprese center dechového a kardiovaskulárního centra v prodloužené míše, bolesti hlavy, úzkost, závrať, zmatenost i poruchy vědomí).

Antidotem je jednak atropin, který blokuje muskarinovou složku otravy. Dále můžeme u otrav organofosfáty použít reaktivátory cholinesterázy - oximy, které reagují s fosfátem inaktivovaného enzymu za vzniku komplexu, který má nízkou afinitu k cholinesteráze, ta se uvolní a je tedy reaktivována.

Obidoxim patří mezi oximy (další je např. pralidoxim), pokud je podán včas (i.v.), reaktivuje acetylcholinesterázu. Komplex organofosfát - acetylcholinesteráza „stárne“ (organofosfáty fosforylují aktivní centrum enzymu a po určité době se v molekule organofosfátu štěpí jedna vazba mezi fosforem a kyslíkem a tím dojde k zesílení vazby fosforu na enzym). Po „zestárnutí“ komplexu jej již není možné pomocí oximů rozštěpit. (3 hodiny po expozici je 50% a 12 hodin po expozici 94% komplexu, který již nelze zreaktivovat).

Methylenová modř

Používá se u otrav látkami způsobujícími methemoglobinemii. Tu vyvolává intoxikace řadou látek používaných v průmyslu i v medicíně (amylnitrit, 4-DMAP). Anorganické nitrity v zábavní pyrotechnice jsou toxické po požití, anilinová barviva (aromatické aminy), organické nitrity, nitrobenzen se mohou vstřebávat kůží a je možná inhalační intoxikace.

Za normálních okolností je methemoglobin redukován zpátky na hemoglobin pomocí NADH či NADPH-dependentní methemoglobin redukázy. V případě nadměrného množství methemoglobinu jsou tyto enzymy zahlceny. Po podání methylenové modři nejprve dojde k její redukci na leukomethylenovou modř, která posléze redukuje hemovou skupinu methemoglobinu zpět na hemoglobin. Methylenová modř tak snižuje poločas methemoglobinu z hodin na minuty.

Ve vysokých dávkách však methylenová modř, vzhledem ke svému oxidačnímu potenciálu, může sama indukovat methemoglobinemii!

Digitalisový antitoxin

Jedná se o digoxin specifické monovalentní fragmenty imunoglobulinu (DigiFab lag) Indikací je život ohrožující intoxikace digoxinem. Při intoxikaci digoxinem se podává aktivní uhlí k zabránění absorpce digoxinu.

Sugammadex

Používá se intravenózně ke zrušení neuromuskulární blokády způsobené rokuroniem nebo vekuroniem u dospělých. Vytváří komplex s rokuroniem či vekuroniem v plazmě, a tím redukuje množství neuromuskulárně blokující na nikotinových receptorech na nervosvalové ploténce.

Warfarin

Warfarin je antikoagulans běžně užívaný k prevenci trombotických příhod.

Snižuje srážlivost krve tím, že blokuje epoxidreduktázu vitamínu K, enzym, který reaktivuje vitamín K. Bez dostatku aktivního vitamínu K dochází k snížení koncentrací vitamín K dependentních koagulačních faktorů (II, VII, IX a X), a tím k prodloužení doby koagulace. Tento efekt může trvat až 5 dní po vysazení warfarinu.

Jeho efekt by měl být pravidelně kontrolován pomocí protrombinového času převedeného na index INR, jehož fyziologické rozmezí je 0,8-1,2. Nižší hodnota INR znamená zvýšenou srážlivost krve, vyšší hodnota INR naopak znamená prodlouženou srážlivost krve.

Pacienti s aktivním krvácením v důsledku předávkování warfarinem by měli jako léčbu dostat:

- **vitamin K** 10 mg i.v
- čtyřsložkový **koncentrát protrombinového komplexu NEBO** čerstvě zmraženou plasmu

Heparin

Heparin je katalyzující kofaktor pro antitrombin III. Antitrombin III je inhibítor trombinu (**F IIa**) a dalších sérových proteáz (zejména **F Xa**) se kterými vytváří ireverzibilní komplex a tímto způsobem působí antikoagulačně.

Ke zvrácení účinku heparinu se používá **protamin sulfát**, ten působí tak, že s heparinem vytváří stabilní komplexy, které nemají antikoagulační aktivitu. Protamin sulfát se podává intravenózně.

Gatraný

Gatraný jsou přímé inhibitory trombinu, tzn. váží se přímo na trombin a blokují jeho funkci. U nás je registrovaný dabigatran podávaný perorálně. Specifickým antidotem je monoklonální protilátka **idarucizumab**, který s dabigatranem vytváří pevný komplex. Afinita dabigatranu k této monoklonální protilátce je asi 300x vyšší než jeho afinita k trombinu.


Xabany

Xabany jsou přímé inhibitory faktoru Xa. U nás je registrován rivaroxaban, apixaban, edoxaban. Specifickým antidotem při předávkování je andexanet alfa, což je modifikovaná rekombinantní forma lidského faktoru Xa, která specificky vyvazuje molekuly inhibitorů faktoru Xa a způsobuje jejich sekvestraci, čímž rychle snižuje jejich afinitu.

Dostupnost antidot

Řada antidot není dostupná v běžné lékárenské síti, protože jde o přípravky u nás neregistrované, vysoce finančně nákladné a velmi málo používané - jen pro léčbu ojedinělých intoxikací. Tato antidota jsou centrálně uložena v Toxikologickém informačním středisku (u Všeobecné fakultní nemocnice v Praze) a ve Fakultní nemocnici Olomouc. Aktuální seznam dostupných centrálně uložených antidot (registrovaných i zařazených ve specifickém léčebném programu) je umístěn na webovém portálu TIS (www.tis-cz.cz).

Telefonní kontakt na Toxikologické informační středisko při Klinice pracovního lékařství VFN a 1.LF UK:

 **224 919 293**

 **224 915 402**

Vypracovala MUDr. Monika Bludovská, Ph.D.
Úprava MUDr. Hedvika Hatáková