

JAN MAGDALAN^{1, 2}

Ostre zatrucie Tegretolem CR 400 z wysokim stężeniem karbamazepiny we krwi

Acute Tegretol CR 400 Intoxication with High Carbamazepine Blood Concentration

¹ Oddział Ostrych Zatruc Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Farmakologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek 34-letniego mężczyzny uzależnionego od alkoholu, który zażył 72 g karbamazepiny (CBZ) w postaci o przedłużonym uwalnianiu. W przebiegu zatrucia pojawiła się głęboka śpiączka, zwiotczenie mięśni szkieletowych z osłabieniem odruchów ścięgniastych oraz niedociśnienie tętnicze z tachykardią. Stężenie CBZ we krwi zatrutego było bardzo duże i osiągnęło aż 111,0 µg/ml (stężenie terapeutyczne 4–12 µg/ml). Chorego zaintubowano, po czym otrzymał za pomocą sondy dożołądkowej pojedynczą dawkę węgla aktywowanego. Leczenie za pomocą przetaczania płynów infuzyjnych spowodowało szybką stabilizację układu krążenia, lecz pacjent wciąż nie odzyskiwał świadomości, a głęboka śpiączka utrzymywała się do drugiego dnia hospitalizacji. Trzeciego dnia stężenie CBZ we krwi obniżyło się do 24 µg/ml, co wiązało się z poprawą stanu neurologicznego. W ciągu kolejnych 2 dni leczenia obserwowano nasilone zaburzenia równowagi i koordynacji ruchów przebiegające z pobudzeniem, w związku z czym chorego unieruchomiono w łóżku i podano leki uspokajające. W następnych dniach objawy zatrucia stopniowo ustępowały, a pacjent potwierdził zażycie w celach samobójczych 180 tabletek Tegretolu CR 400. W przypadkach ciężkich zatruc metody pozaustrojowej eliminacji CBZ z krwi mogą być użyteczne, lecz doświadczenia zebrane na Oddziale Ostrych Zatruc we Wrocławiu wskazują, że większość pacjentów, nawet ciężko zatrutych CBZ, może być skutecznie leczona z wykorzystaniem jedynie metod objawowych. Dotychczas nie przeprowadzono badań, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia objawowego ze stosowaniem pozaustrojowych metod eliminacji CBZ (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 6, 1345–1348).

Słowa kluczowe: karbamazepina, ostre zatrucie, duże stężenie w surowicy, leczenie objawowe.

Abstract

The case of a 34-year-old man, dependent on alcohol, who ingested 72 g of slow-release carbamazepine (CBZ) is presented. The patient developed deep coma, skeletal muscle flaccidity with hyporeflexia and arterial hypotonia, with tachycardia. His serum CBZ concentration was unusually high and peaked at 111,0 µg/ml (therapeutic concentration 4–12 µg/ml). The patient required endotracheally intubation. A single-dose of activated charcoal was administered intragastrically on the admission to the Acute Intoxication Unit. The treatment with infusion fluids resulted in fast improvement of the cardiovascular system, but the patient was still comatose. Deep coma persisted to the second day of hospitalization. At day 3, the CBZ concentration fell to 24 µg/ml; this was associated with improvement of the neurological status. The major effects observed in our patient in the next two days were equilibrium disorders, ataxia with dysmetria, and agitation. He required immobilisation and pharmacological sedation. The patient subsequently made a full recovery and confirmed suicidal ingestion of 180 tablets of Tegretol CR 400. In cases of severe intoxications with CBZ extracorporeal methods of toxin elimination from the blood may be useful, but according to our experience, even in most serious cases of CBZ intoxication an intensive symptomatic treatment proves usually sufficient. However, confirmation of the effectiveness and safety of the symptomatic treatment compared to extracorporeal methods of CBZ elimination requires further clinical research (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 6, 1345–1348).

Key words: carbamazepine, acute intoxication, high serum concentration, symptomatic treatment.

Karbamazepina (CBZ) jest pochodną dibenzazepiny o szerokim zastosowaniu klinicznym. Stosuje się ją nie tylko w leczeniu padaczki, lecz także w terapii chorób afektywnych, schizofrenii, bólów neuralgicznych oraz w łagodzeniu stanów dysforycznych w przebiegu alkoholowych zespołów abstynencyjnych i zaburzeń osobowości [1], a nawet pomocniczo w leczeniu moczówki prostej [2]. Częste zastosowanie kliniczne sprawia, że liczba osób leczonych CBZ jest bardzo duża i dlatego częstość zatruc tym lekiem wciąż się zwiększa [3]. Zatrucia CBZ są niebezpieczne; charakteryzują się różnorodnymi i często burzliwymi objawami klinicznymi. Istnieje ścisły związek między obrazem klinicznym, tzn. nasileniem objawów zatrucia, a stężeniem CBZ we krwi [3]. W pracy przedstawiono przypadek ostrego zatrucia CBZ z bardzo dużym stężeniem leku w surowicy. Zatrucie miało ciężki przebieg, a chorego uratowano, stosując jedynie leczenie objawowe. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień o przypadkach zatruc CBZ z równie wysokim stężeniem leku we krwi.

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 34, uzależniony od alkoholu, został przywieziony karetką reanimacyjną do szpitala rejonowego w Bielawie. Pogotowie ratunkowe wezwała konkubina chorego. Z uzyskanych informacji wynikało, że pacjent zażył leki, prawdopodobnie około 8 godzin wcześniej. W chwili przybycia karetki chory był nieprzytomny, wychłodzony, a wokół niego znaleziono 6 porozrzuconych pustych opakowań po karbamazepinie (Tegretol CR 400). W szpitalu w Bielawie pacjenta zaintubowano, a następnie wykonano płukanie żołądka. Z uwagi na ciężki stan kliniczny chorego przekazano na Oddział Ostrych Zatruc Szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu.

Po przyjęciu pacjenta na Oddział Ostrych Zatruc stwierdzono głęboką śpiączkę ze zniesieniem odruchów ścięgniętych, zwióceniem mięśni szkieletowych i brakiem reakcji na ból, a także niedociśnienie tętnicze (RR 80/55 mm Hg) z towarzyszącą tachykardią zatokową (akcja serca 140/min). Pacjent oddychał samodzielnie przez rurkę intubacyjną, nie obserwowano niewydolności oddechowej, obecne natomiast były osłuchowe objawy odoskrzelowego zapalenia płuc. We krwi chorego stwierdzono bardzo duże stężenie karbamazepiny – 111,0 µg/ml, nie stwierdzono obecności etanolu. Wyniki badania gazometrycznego krwi włośniczkowej oraz podstawowych badań biochemicznych surowicy były prawidłowe. W badaniu elektrokardiograficznym, poza tachy-

kardią zatokową, nie obserwowano nieprawidłowości.

Założono sondę do żołądka i podano 50 g węgla lekarskiego w postaci zawiesiny wodnej. Po przetoczeniu płynów infuzyjnych, w tym dekstranu, uzyskano normalizację ciśnienia tętniczego i zwolnienie akcji serca do 95/min. Z uwagi na obecność objawów odoskrzelowego zapalenia płuc zlecono antybiotyk (Amoxiclav). Ciężkie ilościowe zaburzenia świadomości z arefleksją i brakiem reakcji na ból utrzymywały się przez kolejne 2 doby hospitalizacji, dopiero w 3. dobie leczenia zaobserwowano spływanie śpiączki; pojawiły się odruchy ścięgnięte i reakcja na ból w postaci grymasu twarzy. Wówczas ponownie oznaczono stężenie CBZ w surowicy, które wynosiło jeszcze aż 24 µg/ml. W 4. dobie usunięto rurkę intubacyjną, a pacjent nawiązał kontakt słowny. Wypowiedzi pacjenta były jednak nielogiczne, pojawiło się także bardzo silne pobudzenie psychoruchowe z towarzyszącymi zaburzeniami równowagi i koordynacji ruchów typu zespołu mózdkowego. Chorego unieruchomiono mechanicznie w łóżku oraz stosowano sedację farmakologiczną za pomocą klonazepamu. W kolejnych dniach następowała dalsza poprawa stanu klinicznego pacjenta, ustąpiły zaburzenia równowagi i pobudzenie, wycofało się zapalenie płuc.

Pacjent potwierdził samobójczy charakter zdarzenia i podał, że zażył 6 pełnych opakowań Tegretolu CR 400, którym jest leczony z powodu padaczki pourazowej. Chory został zbadany przez psychiatrę, który zalecił podjęcie leczenia odwykowego w poradni dla osób uzależnionych od alkoholu. Po 10 dniach leczenia pacjenta w dobrym stanie ogólnym wypisano do domu.

Omówienie

Przedstawiony przypadek dotyczył bardzo ciężkiego zatrucia CBZ z wyjątkowo dużym stężeniem leku we krwi wynoszącym 111,0 µg/ml, podczas gdy stężenie terapeutyczne CBZ określa się na 4–12 µg/ml [4]. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień o przypadkach zatruc z równie wysokim stężeniem CBZ. U chorych leczonych z powodu zatrucia CBZ na Oddziale Ostrych Zatruc Szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu w latach 2000–2003 stężenie CBZ wynosiło średnio 32,76 µg/ml (SD ± 9,95), a największe zanotowane w tym czasie stężenie osiągnęło 82 µg/ml [3]. W opisanym przypadku bardzo duże stężenie CBZ we krwi było wynikiem zażycia bardzo dużej dawki – pacjent połknął aż 180 tabletek Tegretolu CR 400, co odpowiada 72 g CBZ. Należy podkreślić, że już 6 g CBZ jest daw-

ką niebezpieczną dla życia [5]. Znaczna część zażytego leku została wchłonięta do krążenia, ponieważ chory został znaleziony dopiero kilka godzin po próbie samobójczej, a wykonane w szpitalu w Bielawie płukanie żołądka nie pozwoliło na usunięcie tabletek z przewodu pokarmowego.

Przebieg zatrucia był bardzo ciężki; wystąpiło niedociśnienie tętnicze i głęboka śpiączka (IV stopień według skali Matthew), która utrzymywała się 2 doby. Dopiero w 3. dobie leczenia stan świadomości zatrutego zaczął się powoli poprawiać, chociaż stężenie CBZ wynosiło jeszcze 24 µg/ml, czyli dwukrotnie przekraczało najwyższe stężenie terapeutyczne. Długotrwałe utrzymywanie się toksycznego stężenia CBZ było zapewne następstwem zażycia leku w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Należy podkreślić, że mimo ciężkich zaburzeń świadomości, zniesienia odruchów ścięgienistych i zmniejszenia napięcia mięśni szkieletowych, nie wystąpiła niewydolność oddechowa i w związku z tym nie było konieczności terapii za pomocą respiratora. Wraz z ustępowaniem ilościowych zaburzeń świadomości pojawiła się faza pobudzenia psychoruchowego z bardzo silnymi zaburzeniami równowagi i koordynacji ruchów, co należy do typowego przebiegu zatrucia CBZ [3, 6, 7]. Również odoskrzelowe zapalenie płuc stwierdzone u pacjenta jest częstym powikłaniem ciężkich zatruc CBZ [3].

W zatruciu CBZ użycie pozaustrojowych metod eliminacji budzi kontrowersje [7]. Uważa się, że zastosowanie tych metod może być wskazane, gdy we krwi zatrutego stężenie CBZ przekroczy 60 µg/ml [5]. Eliminacja za pomocą hemodializy jest mało skuteczna, ponieważ CBZ wiąże się z białkami osocza aż w 70–80%, co utrudnia jej przenikanie przez błonę dializacyjną [8]. Przyjmuje się więc, że hemoperfuzja z użyciem kolumn wypełnionych węglem aktywowanym jest metodą z wyboru, a hemodializa jest wskazana tylko wówczas, gdy hemoperfuzja jest niedostępna [9]. Ostatnio pojawia się coraz więcej doniesień o skuteczności hemoperfuzji w zatruciu CBZ [10, 11], należy jednak pamiętać, że dotychczas nie prze-

prowadzono wiarygodnych badań klinicznych, które porównywałyby skuteczność i bezpieczeństwo leczenia za pomocą hemoperfuzji z terapią wyłącznie za pomocą metod objawowych [9]. Hemoperfuzja skraca biologiczny okres półtrwania CBZ i jej czynnego metabolitu (-10, 11-epoksydu), jednakże pojedynczy zabieg pozwala na usunięcie tylko niewielkiej ilości leku z krwi [12, 13] i dlatego w zatruciu CBZ zwykle istnieje konieczność kilkakrotnego powtarzania hemoperfuzji [10]. Pozaustrojowe metody eliminacji CBZ z krwi powinny być stosowane, gdy zatrucie przebiega z niewydolnością oddechową, drgawkami, zaburzeniami rytmu lub przewodnictwa. Niektórzy uważają, że głęboka śpiączka także jest wskazaniem do wykonania hemoperfuzji [5], ponieważ hemoperfuzja może skrócić czas trwania zaburzeń świadomości [11, 14]. Nie wolno jednak zapominać, że metoda ta jest obciążona ryzykiem powikłań charakterystycznych dla krążenia pozaustrojowego, takich jak: zatorowość, zakażenie, krwawienie, trombocytopenia i hipoglikemia [6, 9]. W przedstawionym przypadku ograniczono się jedynie do bardzo dokładnego monitorowania wskaźników czynności życiowych chorego i leczenia objawowego, polegającego na ustabilizowaniu krążenia dzięki przetaczaniu płynów infuzyjnych, utrzymaniu drożności dróg oddechowych za pomocą rurki intubacyjnej, a w późniejszym okresie zatrucia leczenie polegało na zwalczaniu pobudzenia psychoruchowego pochodną benzodiazepiny (klonazepamem). Doświadczenia zebrane na Oddziale Ostrych Zatruc we Wrocławiu podczas leczenia 258 osób zatrutych CBZ wskazują, że większość pacjentów, nawet ciężko zatrutych, może być skutecznie leczona z wykorzystaniem jedynie metod objawowych [3]. Wybierając postępowanie lecznicze, zawsze należy wziąć pod uwagę korzyści i ewentualne ryzyko zastosowanej metody.

Przedstawiony przypadek zasługuje na uwagę nie tylko z powodu wyjątkowo dużego stężenia CBZ we krwi, ale także dlatego, że chorego wyleczono stosując jedynie terapię objawową.

Piśmiennictwo

- [1] **Rzepecki J, Kruszewska S, Szymańska S:** Karbamazepina. W: Ostre zatrucia. Leki nasenne i psychotropowe. Red. Kotwica M. Wydawnictwo IMP im. prof. dr med. J. Nofera, Łódź 1999, t. 5, 53–54.
- [2] **Kimura T, Matsui K, Sato T, Yoshinaga K:** Mechanism of carbamazepine (Tegretol)-induced antidiuresis: evidence for release of antidiuretic hormone and impaired excretion of a water load. *J Clin Endocrinol Metab* 1974, 38, 356–362.
- [3] **Magdalan J, Kochman K:** Zatrucia karbamazepiną w materiale Oddziału Ostrych Zatruc we Wrocławiu. *Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 987–991.
- [4] **Gawrońska-Szklarz B:** Karbamazepina. W: Terapia monitorowana Red. Adamska-Dyniewska H. Wydawnictwo TTM, Łódź 1994, wyd. I, 185–193.
- [5] **Szajewski J, Feldman R, Glińska-Serwin M:** Karbamazepina. W: Leksykon ostrych zatruc. PZWL. Warszawa 2000, wyd. I. 271–272.

- [6] **Ellenhorn M:** *Ellenhorn's Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Williams & Wilkins, Baltimore 1997, 2nd ed., 597–598.
- [7] **McKinney PE, Birnbaum K:** Carbamazepine. In: *Clinical Toxicology*. Eds.: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T, W.B. Saunders Company, Philadelphia–London–New York–St. Louis–Sydney–Toronto 2001, 1st ed., 478–484.
- [8] **Gary NE, Byra WM, Eisinger RP:** Carbamazepine poisoning: treatment by hemoperfusion. *Nephron* 1981, 27, 202–203.
- [9] **Seger DL:** Anticonvulsant Medications. In: *Medical Toxicology*. Ed. Dart RC, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia–Baltimore–New York–London–Buenos Aires–Hong Kong–Sydney–Tokyo 2004, 789–804.
- [10] **Cameron RJ, Hungerford P, Dawson AH:** Efficacy of charcoal hemoperfusion in massive carbamazepine poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002, 40, 507–512.
- [11] **Graudins A, Peden G, Dowsett RP:** Massive overdose with controlled-release carbamazepine resulting in delayed peak serum concentrations and life-threatening toxicity. *Emerg Med* 2002, 14, 89–94.
- [12] **de Groot G, van Heijst ANP, Maes RAA:** Charcoal hemoperfusion in the treatment of two cases of acute carbamazepine poisoning. *Clin Toxicol* 1984, 22, 349–362.
- [13] **Deshpande G, Meert KL, Valentini RP:** Repeat charcoal hemoperfusion treatments in life threatening carbamazepine overdose. *Pediatric Neurol* 1999, 13, 775–777.
- [14] **Chan KM, Aguanno JJ, Jansen R, Dietzler DN:** Charcoal hemoperfusion for treatment of carbamazepine poisoning. *Clin Chem* 1981, 27, 1300–1302.

Adres do korespondencji:

Jan Magdalan
Katedra i Zakład Farmakologii AM
ul. J. Mikulicza-Radeckiego 2
50-345 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 4.02.2005 r.

Po recenzji: 10.05.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 10.05.2005 r.

Received: 4.03.2005

Revised: 10.05.2005

Accepted: 10.05.2005