

JAN MAGDALAN^{1, 2}, KRYSZYNA KOCHMAN¹

Zatrucia karbamazepiną w materiale Oddziału Ostrego Zatrucia we Wrocławiu

Intoxications with Carbamazepine – Data of the Acute Intoxication Unit in Wrocław

¹ Oddział Ostrego Zatrucia Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka,
Centrum Medycyny Ratunkowej we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Farmakologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. Karbamazepina (CBZ) jest często stosowanym lekiem przeciwpadaczkowym i przeciwpsychotycznym. W związku z wciąż poszerzanymi wskazaniami do stosowania CBZ można spodziewać się zwiększonej częstości zatrucia tym lekiem.

Materiał i metody. W pracy przedstawiono obraz kliniczny zatrucia CBZ w materiale Oddziału Ostrego Zatrucia Szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu w latach 2000–2003.

Wyniki. Zatrucia CBZ charakteryzują się objawami pochodzącymi z układu nerwowego i sercowo-naczyniowego. U pacjentów hospitalizowanych z powodu zatrucia CBZ autorzy najczęściej obserwowali zaburzenia równowagi, ataksję, pobudzenie psycho-ruchowe i tachykardię. W ciężkich przypadkach występowała śpiączka, niedociśnienie tętnicze oraz niewydolność oddechowa. Nie zaobserwowano drgawek, zaburzeń elektrolitowych ani zatrucia wodnego. Stężenie CBZ u chorych wynosiło średnio 32,76 µg/ml (SD ± 9,95). Najczęstszymi powikłaniami były urazy i zapalenie płuc. Nie zanotowano przypadku śmiertelnego.

Wnioski. W leczeniu ciężkich zatrucia CBZ mogą być pomocne metody pozaustrojowej eliminacji trucizny z krwi, jednak z doświadczeń autorów wynika, że większość, nawet ciężkich, przypadków zatrucia CBZ może być skutecznie leczona za pomocą intensywnej terapii objawowej, polegającej na sztucznej wentylacji, mechanicznym unieruchomieniu pacjenta i podawaniu środków uspokajających (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 6, 987–991).

Słowa kluczowe: karbamazepina, ostre zatrucie, leczenie objawowe.

Abstract

Background. Carbamazepine (CBZ) is a widely used antipsychotic and anticonvulsant drug. Considering the increase in CBZ prescriptions the number of cases of CBZ intoxications may be expected to increase.

Material and Methods. This paper describes the clinical course of CBZ poisonings in the material of the Acute Intoxication Unit of T. Marciniak Hospital in Wrocław in the years 2000–2003.

Results. Acute intoxication with this agent results in both neurologic and cardiovascular dysfunction. The major effects observed in our patients were equilibrium disorders, ataxia, agitation and tachycardia. In cases of severe intoxications coma, arterial hypotonia and respiratory failure were observed. No seizures, electrolyte abnormalities and water intoxication were observed. Mean serum concentrations of CBZ was 32,76 µg/ml (SD ± 9,95). Most frequent complications in our patients were traumatic disorders and pneumonia. We noted no case of death in our material.

Conclusions. 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 the intensive symptomatic treatment (mechanical ventilation, immobilisation, pharmacological sedation) proves usually sufficient (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 6, 987–991).

Key words: carbamazepine, acute intoxication, symptomatic treatment.

W Polsce około 50% wszystkich zatruć ksenobiotykami stanowią przypadki przedawkowania leków [1]. W ostatnim czasie na uwagę zasługuje ciągły wzrost częstości zatruć karbamazepiną (CBZ) [1], także wśród dzieci [2–4]. Jest to spowodowane coraz częstszym używaniem CBZ w praktyce klinicznej, co wynika z wciąż poszerzanych wskazań do stosowania tego leku [5].

Karbamazepina jest pochodną dibenzoazepiny o budowie przypominającej trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Początkowo była stosowana jedynie jako lek przeciwdrgawkowy, obecnie wykorzystuje się ją także w zapobieganiu nawrotom afektywnej choroby dwubiegunowej oraz w terapii stanów maniakałnych, zespołów schizofrenicznych, schizofrenii, bólów neuralgicznych, a nawet pomocniczo w leczeniu moczówki prostej [6]. Z uwagi na brak właściwości uzależniających CBZ wykorzystuje się także w łagodzeniu alkoholowych objawów abstynencyjnych i stanów dysforycznych w przebiegu zaburzeń osobowości [5]. Biodostępność CBZ po podaniu doustnym wynosi 70–90%, a objętość dystrybucji 0,8–1,9 l/kg, po przedawkowaniu objętość dystrybucji może jednak wzrosnąć nawet do 3 l/kg. CBZ wiąże się z białkami osocza w 70–80% [5]. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 1–5 godz. od podania [7]. W przypadku zażycia jednorazowej dawki terapeutycznej biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) CBZ wynosi 8–55 godz., ale długotrwałe stosowanie skraca do 8–17 godz. W przypadku zatrucia CBZ u osób przewlekle zażywających ten lek $t_{1/2}$ wynosi zazwyczaj 24–26 godz. U dzieci $t_{1/2}$ CBZ wynosi 2,5–15 godz., a u noworodków 8–27 godz. [5, 8]. CBZ jest metabolizowana w wątrobie do aktywnego metabolitu – 10,11-epoksydu [9]. W niezmiennionej postaci jest wydalana przez nerki w 1–2% [7]. Przenika przez barierę łożyskową i do mleka matki [5, 7, 8].

W latach 2000–2001 zatrucia CBZ znajdowały się pod względem częstości na 3 miejscu wśród zatruć lekami, po zatruciach pochodnymi benzodiazepiny i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. W latach 2002–2003 zatrucia CBZ znalazły się natomiast na drugim miejscu pod względem częstości. W tym okresie częstsze były tylko zatrucia lekami z grupy pochodnych benzodiazepiny.

Zatrucia CBZ charakteryzują się różnorodnymi i często burzliwymi objawami klinicznymi, pochodzącymi nie tylko z ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.).

Celem pracy była analiza obrazu klinicznego zatruć CBZ u chorych leczonych na Oddziale Ostrych Zatruć Szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu.

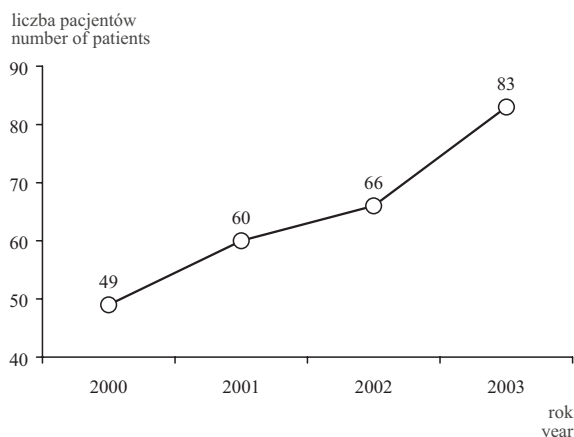
Material i metody

Analizie poddano przypadki pacjentów zatrutych CBZ, którzy byli leczeni na Oddziale Ostrych Zatruć Szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu od stycznia 2000 r. do grudnia 2003 r.

Od stycznia 2000 r. do grudnia 2003 r. z powodu zatrucia CBZ autorzy hospitalizowali 258 pacjentów (61,5% mężczyźni, 38,5% kobiety). Średni wiek chorych wynosił 36 lat ($SD \pm 11,82$). Najmłodszy pacjent miał 16, a najstarszy 62 lata.

Wyniki

W ostatnich latach na oddziale obserwuje się wzrost liczby zatruć CBZ wśród przyjmowanych pacjentów.



Ryc. 1. Liczba pacjentów zatrutych karbamazepiną

Fig. 1. Number of patients intoxicated with carbamazepine

Tabela 1. Objawy zatrucia karbamazepiną

Table 1. Symptoms of carbamazepine intoxication

| Stężenie CBZ w surowicy (Serum CBZ concentration) $\mu\text{g/ml}$ | Objawy (Symptoms) |
|--|---|
| 12–25 | zaburzenia świadomości I° wg Matthew zaburzenia koordynacji ruchów zaburzenia równowagi pobudzenie psychoruchowe tachykardia |
| 25–40 | zaburzenia świadomości II° wg Matthew tachykardia zaburzenia rytmu |
| > 40 | zaburzenia świadomości III–IV° wg Matthew niedociśnienie tętnicze blok przedsionkowo-komorowy I° niewydolność oddechowa przebiegiowe zwiększenie aktywności transaminaz |

W analizowanym materiale chorych leczono CBZ z powodu: padaczki – 53,1%, zaburzeń osobowości – 24%, choroby alkoholowej – 8,9%, psychoz endogennych – 5%, bólów neuralgicznych – 0,4%, pomyłkowego zażycia leku przeznaczonego dla innej osoby – 8,6%.

Terapeutyczne stężenie CBZ określa się na 4–12 µg/ml [7]. U pacjentów stężenie CBZ w surowicy wynosiło średnio 32,76 µg/ml (SD ± 9,95). Największe zanotowane stężenie osiągnęło 82 µg/ml, najmniejsze stężenie CBZ, przy którym obserwowano objawy zatrucia w postaci ataksji, wynosiło 7 µg/ml, teoretycznie było to więc jeszcze stężenie terapeutyczne. Trzeba jednak podkreślić, że przypadek ten dotyczył młodego mężczyzny, który nigdy wcześniej nie zażywał CBZ, był na nią prawdopodobnie bardziej wrażliwy niż osoby zażywające CBZ przewlekłe.

Aż 104 pacjentów (40,3%) jednocześnie z CBZ przyjęło także inne substancje wpływające na o.u.n.; 42 osoby (16,3%) łącznie z CBZ nadużyły alkoholu, 38 (14,7%) pacjentów zażyło równocześnie pochodne benzodiazepiny, 15 (5,8%) trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, 8 (3,1%) pochodne fenotiazyny, a jedna osoba (0,4%) jednocześnie z CBZ przyjęła haloperidol.

Omówienie

Najczęstszymi objawami zatrucia CBZ, obserwowanymi u wszystkich chorych, były zaburzenia równowagi i koordynacji ruchów, szczególnie pod postacią hipermetrii. Uważa się, że zaburzenia te mogą wynikać nie tylko z wpływu CBZ na mózdek, lecz także z oddziaływania na struktury pnia mózgu [10].

W najcięższych przypadkach początkowo autorzy stwierdzili depresyjny wpływ na o.u.n., niekiedy głęboką śpiączkę (ok. 12% przypadków), którą po 2–6 godzinach zastępowało bardzo silne pobudzenie psycho-ruchowe z zaburzeniami równowagi i koordynacji ruchów. Lżejsze przypadki zatrucia od początku przebiegały z zaburzeniami równowagi i pobudzeniem psycho-ruchowym. Pobudzenie ze współistniejącymi zaburzeniami koordynacji ruchów jest szczególnie niebezpiecznym okresem zatrucia, ponieważ pacjent jest narażony na urazy. Chory wymaga wtedy unieruchomienia mechanicznego w łóżku i sedacji farmakologicznej. W takich przypadkach autorzy najczęściej stosowali leki z grupy pochodnych benzodiazepiny, np. diazepam, uważając je za najbezpieczniejsze.

Według obserwacji autorów niewydolność oddechowa wymagająca terapii respiratorem towarzyszyła zatruciu CBZ tylko wtedy, gdy stężenie leku we krwi przekraczało 40 µg/ml, a zwłaszcza,

gdy jednocześnie pacjenci zażyli inne substancje działające depresyjnie na o.u.n.

Śmierć w przebiegu zatrucia CBZ może być spowodowana zaburzeniami rytmu serca i/lub przewodzenia, ponieważ CBZ wykazuje właściwości leków antyarytmicznych I klasy według podziału Williamsa. Kasarskis et al. uważają, że można wyróżnić 2 typy zaburzeń czynności elektrycznej serca wywołanych zatruciem CBZ; pierwszy typ obejmuje tachykardię zatokową, a drugi bradyarytmię i/lub zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego [11]. U większości chorych (90%) obserwowano jedynie tachykardię zatokową, nasiloną zwłaszcza w okresie pobudzenia psycho-ruchowego. Tylko u 20% pojawiły się dodatkowe pobudzenia nadkomorowe. Nie zanotowano komorowych zaburzeń rytmu, a zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego pod postacią bloku I⁰ pojawiły się tylko u 2 osób (0,8%). Stężenia CBZ w surowicy tych pacjentów były bardzo duże i wynosiły odpowiednio 69 i 82 µg/ml. Obniżenie ciśnienia tętniczego obserwowano w 39 przypadkach (15%), ale objaw ten dotyczył pacjentów, którzy wraz z CBZ nadużyli alkoholu lub tych, u których stężenie CBZ we krwi przekraczało 40 µg/ml.

Z danych z piśmiennictwa wynika, że ciężkie zatrucia CBZ mogą objawiać się drgawkami [12, 13], a nawet stanem drgawkowym [14] i wzmożonym napięciem mięśniowym typu *opisthotonus* [15]. Autorzy niniejszego artykułu nie obserwowali jednak ani jednego takiego przypadku, nie zanotowali także opisywanych przez innych autorów zaburzeń gospodarki węglowodanowej [16], elektrolitowej [13, 16], uszkodzeń trzustki [17] ani tzw. zatrucia wodnego wynikającego z antydiuretycznego działania CBZ [18–20]. Z obserwacji Seymoura wynika, że u 50% pacjentów zatrutych CBZ stwierdza się przejściowe zaburzenia czynności wątroby [16]. W materiale własnym przejściowe zwiększenie aktywności transaminaz w surowicy wystąpiło tylko u 13 chorych, to jest w 5% przypadków.

Najczęstszymi powikłaniami zatruc CBZ były urazy (23% pacjentów) i odoskrzelowe zapalenie płuc (18% pacjentów). Urazy pod postacią otarć naskórka, podbiegnięć krwawych tkanek miękkich, ran tłuczonych głowy zdarzały się częściej u osób, które były zdolne do samodzielnego poruszania się i zanim trafiły do szpitala często przewracały się i uderzały o różne przedmioty z powodu silnych zaburzeń równowagi i koordynacji ruchów. Natomiast odoskrzelowe zapalenie płuc, np. zachłystowe, dotyczyło głównie najciężej zatrutych, u których odruch kaszlu był osłabiony lub całkowicie zniesiony.

Należy pamiętać, że zatrucie CBZ jest stanem zagrażającym życiu, a zgon może nastąpić nawet

przy niewielkim stężeniu CBZ we krwi, zwłaszcza jeśli pacjent przyjmował także inne leki lub pił alkohol. W materiale własnym zatrucie mieszane dotyczyło 104 chorych (40,3%). Podobne dane dotyczące zatruc mieszanych podają także inni autorzy [16]. Zatrucia mieszane są szczególnie niebezpieczne, ponieważ CBZ wykazuje z ksenobiotykami wiele interakcji wynikających głównie z pobudzającego lub hamującego wpływu na cytochrom P450 [7]. CBZ jest metabolizowana głównie przez izoformę CYP3A4, w mniejszym stopniu przez CYP2C8 [21]. Leki o właściwościach indukujących enzymy mikrosomalne, takie jak fenytoina [22], fenobarbital, obniżają stężenie CBZ we krwi. [7]. Spośród leków hamujących metabolizm CBZ i zwiększających jej stężenie we krwi należy wymienić: imipraminę, dezypraminę [7], wiloksazyne [23], werapamil, diltiazem [7], izoniazyd [24] i niektóre antybiotyki makrolidowe, zwłaszcza erytromycynę [25] i trioleandomycynę [26]. W przypadku zatruc mieszanych CBZ i innymi lekami o depresyjnym działaniu na o.u.n. obserwowano słabiej wyrażony okres pobudzenia psychoruchowego, lecz zaburzenia świadomości były na ogół głębsze niż po zażyciu samej CBZ.

U osoby upojonej alkoholem rozpoznanie jednoczesnego zatrucia CBZ może być trudne, ponieważ objawy, takie jak zaburzenia świadomości i równowagi, przypominają obraz upojenia alkoholowego. Obecność etanolu we krwi może poza tym w istotny sposób wpływać na obraz kliniczny zatrucia CBZ, szczególnie dotyczy to głębokości śpiączki, niewydolności oddechowej, arytmii i hipotonii tętnicznej [27].

Leczenie zatrutych CBZ powinno być prowadzone na sali intensywnej opieki medycznej. Płukanie żołądka autorzy wykonywali u wszystkich chorych, którzy trafiali na oddział do godziny od zażycia leku. Po wykonaniu płukania żołądka podawano przez sondę 50 g węgla leczniczego. Według wspólnego stanowiska ekspertów Amerykańskiej Akademii Toksykologii Klinicznej oraz Europejskiego Stowarzyszenia Ośrodków Toksykologicznych i Toksykologów Klinicznych płukanie żołądka po czasie dłuższym niż godzina od zażycia leku nie ma sensu [28]. Należy pamiętać, że szczególnie niebezpieczna i bezcelowa może być próba płukania żołądka u pacjenta w stanie pobudzenia psychoruchowego wywołanego CBZ.

W leczeniu zatrucia CBZ nie ma swoistej odtrutki. Próbowano, co prawda, stosować flumazenil [29], lecz nie ma wystarczających danych, aby takie postępowanie uznać za skuteczne [8].

Istnieje wiele doniesień na temat leczenia zatrucia CBZ za pomocą pozaustrojowych metod eliminacji, takich jak: hemodializa [30, 31], hemoperfuzja [32–36], plazmaferaza [37, 38]. W przypadku zatrucia CBZ hemoperfuzja jest metodą skuteczniejszą niż hemodializa [8]. Niektórzy w celu zwiększenia eliminacji CBZ z krwi zalecają połączenie obu tych metod [39]. Uważa się, że zastosowanie hemodializy i/lub hemoperfuzji może być wskazane w przypadku zatruc przebiegających z głęboką śpiączką, niewydolnością oddechową i stężeniem CBZ w surowicy przekraczającym 60 µg/ml [40].

Piśmiennictwo

- [1] **Borowiak KS, Machoy-Mokrzyńska A, Jarmolowicz Z, Potocka B, Wolski S:** Dziesięciolecie działalności Pracowni Toksykologii Klinicznej PAM w Szczecinie. Ostre Zatrucia – Informacja Ekspresowa 2001, 1, 1–13.
- [2] **Kotwica M.:** Zatrucia o charakterze demonstracyjnym lub samobójczym wśród łódzkich dzieci w latach 1991–1999. Ostre Zatrucia – Informacja Ekspresowa 2000, 2, 1–9.
- [3] **Stremski ES, Brady WB, Prasad K, Hennes HA:** Pediatric carbamazepine intoxication. Ann Emerg Med 1995, 25, 624–630.
- [4] **Tibbals J:** Acute toxic reaction to carbamazepine: clinical effects and serum concentrations. J Pediatr 1992, 121, 295–299.
- [5] **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.
- [6] **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.
- [7] **Gawrońska-Szklarz B:** Karbamazepina. W: Terapia Monitorowana. Red. Adamska-Dyniewska H. Wydawnictwo TTM, Łódź 1994, wyd. I, 185–193.
- [8] **Ellenhorn M:** Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Williams & Wilkins, Baltimore 1997, 2nd ed., 597–598.
- [9] **Winnicka RI, Topaciński B, Szymczak WM, Szymańska B:** Carbamazepine poisoning: elimination kinetics and quantitative relationship with carbamazepine 10,11-epoxide. J Toxicol Clin Toxicol 2002, 40, 756–765.
- [10] **Umeda Y, Sakata E:** Equilibrium disorder in carbamazepine toxicity. Ann Otol Rhinol Laryngol 1977, 86, 318–322.
- [11] **Kasarksis EJ, Juo CS, Berzer R, Nelson KR:** Carbamazepine-induced cardiac dysfunction: Characterization of two distinct clinical syndromes. Arch Intern Med 1992, 152, 186–191.

- [12] **Weaver DF, Camfield P, Fraser A:** Massive carbamazepine overdose: Clinical and pharmacologic observation in five episodes. *Neurology* 1988, 38, 755–759.
- [13] **Thabet H, Brahmi N, Zagdoudi I, Amamou M, Hedhili A, Ben Salah N, Yacoub M:** Acute self-induced poisoning with carbamazepine. *Presse Medicale* 1999, 28, 955–958.
- [14] **Ono A, Yano T, Sawaishi Y, Komatsu K, Takada G:** A case of carbamazepine intoxication with alpha coma and status epilepticus. *No to Hattatsu* 2001, 33, 528–532.
- [15] **Carod Artal FJ, Capablo Liesa JL, Uson Martin M, Marzo Sola E:** Coma, opisthotonus and absence of vestibulo-ocular reflexes related to acute carbamazepine intoxication. *Neurologia* 1995, 10, 216–218.
- [16] **Seymour JF:** Carbamazepine overdose: features of 33 cases. *Drug Saf* 1993, 8, 81–88.
- [17] **Tsao CY, Wright FS:** Acute chemical pancreatitis associated with carbamazepine intoxication. *Epilepsia* 1993, 34, 174–176.
- [18] **Kato DB:** Dilutional hyponatremia and water intoxication during carbamazepine therapy: case report and review of the literature. *Drug Intell Clin Pharm* 1978, 12, 392–396.
- [19] **Smith NJ, Espir ML, Baylis PH:** Raised plasma arginine vasopressin concentration in carbamazepine induced water intoxication. *Br Med J* 1977, 2, 804–806.
- [20] **Hermier C, Ozenne G, Paux G, Moore N, Boismare F:** Hyponatremia and water intoxication during carbamazepine therapy. *Therapie* 1984, 39, 585–589.
- [21] **Kerr BM, Thummel KE, Wurden CJ, Klein SM, Kroetz DL, Gonzales FJ, Levy RH:** Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol* 1994, 47, 1969–1979.
- [22] **Zielinski JJ, Haidukewych D:** Dual effects of carbamazepine-phenytoin interaction. *Ther Drug Monit* 1987, 9, 21–23.
- [23] **Pisani F, Fazio A, Oteri G, Perucca E, Russo M, Trio R, Pisani B, Di Perri R:** Carbamazepine-viloxazine interaction in patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1986, 49, 1142–1145.
- [24] **Valsalan VC, Cooper GL:** Carbamazepine intoxication caused by interaction with isoniazid. *Br Med J* 1982, 285, 261–262.
- [25] **Goulden KJ, Camfield P, Dooley JM, Fraser A, Meek DC, Renton KW, Tibbles JA:** Severe carbamazepine intoxication after coadministration of erythromycin. *J Pediatr* 1986, 109, 135–138.
- [26] **Mesdjian E, Dravet C, Cenraud B, Roger J:** Carbamazepine intoxication due to triacetyloleandomycin administration in epileptic patients. *Epilepsia* 1980, 21, 489–496.
- [27] **Kołaciński Z, Łopaciński B:** Wpływ etanolu na ryzyko wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych w zatruciach karbamazepiną. *Przegl Lek* 2003, 60, 314.
- [28] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists. Position Statements: Gut Decontamination. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997, 35, 695–762.
- [29] **Zuber M, Elsasser S, Ritz R, Scollo-Lavizzari G:** Flumazenil (Anexate) in severe intoxication with carbamazepine (Tegretol). *Eur Neurol* 1988, 28, 161–163.
- [30] **Kielstein JT, Schwarz A, Arnavaz A, Sehlberg O, Emrich HM, Fliser D:** High-flux hemodialysis – an effective alternative to hemoperfusion in the treatment of carbamazepine intoxication. *Clin Neurol* 2002, 57, 484–486.
- [31] **Schuerer DJ, Brophy PD, Maxvold NJ, Kudelka T, Bunchman TE:** High-efficiency dialysis for carbamazepine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000, 38, 321–323.
- [32] **Nilsson C, Sterner G, Idvall J:** Charcoal hemoperfusion for treatment of serious carbamazepine poisoning. *Acta Med Scand* 1984, 216, 137–140.
- [33] **Deshpande G, Meert KL, Valentini RP:** Repeat charcoal hemoperfusion treatments in life threatening carbamazepine overdose. *Pediatric Neurol* 1999, 13, 775–777.
- [34] **de Groot G, van Heijst ANP, Maes RAA:** Charcoal hemoperfusion in the treatment of two cases of acute carbamazepine poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1984, 22, 349–362.
- [35] **Becker R, Kuhlmann U, Ebel H, Gressner A, Lange H:** Carbamazepine intoxication: About the efficiency of hemoperfusion. *Intensivmed Notfallmed* 1991, 28, 78–81.
- [36] **Leslie PJ, Heyworth R, Prescott LF:** Cardiac complications of carbamazepine intoxication: treatment by hemoperfusion. *Br Med J* 1983, 286, 1018.
- [37] **Kale PB, Thomson PA, Provenzano R, Higgins MJ:** Evaluation of plasmapheresis in the treatment of an acute overdose of carbamazepine. *Ann Pharmacother* 1993, 27, 866–870.
- [38] **Duzova A, Baskin E, Usta Y, Ozen S:** Carbamazepine poisoning: treatment with plasma exchange. *Hum Exp Toxicol* 2001, 20, 175–177.
- [39] **Bock E, Keller F, Heitz J, Heinemeyer G:** Treatment of carbamazepine poisoning by combined hemodialysis/hemoperfusion. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989, 27, 490–492.
- [40] **Szajewski J, Feldman R, Glińska-Serwin M:** Leksykon ostrych zatruc. PZWL, Warszawa 2000, wyd. I, 271–273.

Adres do korespondencji:

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

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.01.2004 r.
Po recenzji: 5.03.2004 r.
Zaakceptowano do druku: 11.03.2004 r.

Received: 14.01.2004
Revised: 5.03.2004
Accepted: 11.03.2004