

## Νεότερες εξελίξεις στη θεραπευτική των δηλητηριάσεων

Η αντιμετώπιση μιας οξείας δηλητηρίασης τα τελευταία χρόνια έχει αλλάξει ριζικά. Γίνεται ανασκόπηση των οδηγιών σχετικά με την απομάκρυνση του δηλητηρίου από το γαστρεντερικό, την επιτάχυνση της απομάκρυνσής του από την κυκλοφορία και τα νέα αντιδότα. Κλασικές μέθοδοι απομάκρυνσης του δηλητηρίου από το γαστρεντερικό, όπως ο έμετος και η πλύση στομάχου, έχουν εγκαταλειφθεί σήμερα. Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η εφάπαξ χορήγηση ενεργού άνθρακα βελτιώνει την κλινική έκβαση των δηλητηριάσεων, ο ενεργός άνθρακας θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπευτική των δηλητηριάσεων. Η χρήση καθαρτικών θα πρέπει να εγκαταλειφθεί, λόγω της αναποτελεσματικότητάς τους και του κινδύνου που εγκυμονεί η χρήση τους. Η ολική πλύση του εντέρου θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε δηλητηριάσεις με λήψη σημαντικών ποσοτήτων αλάτων σιδήρου ή λιθίου, σε λήψη κάποιας φαρμακοτεχνικής μορφής ελεγχόμενης αποδέσμευσης ή εντερικά επικαλυμμένων δισκίων (όπως ανταγωνιστών του ασβεστίου), λήψης ουσιών που δεν προσροφώνται στον άνθρακα, όπως αλάτων σιδήρου και λιθίου, ή κατάποσης εξαρτησιογόνων ουσιών με τη μορφή πακέτων. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για να επιταχύνουν την απομάκρυνση του δηλητηρίου που έχει απορροφηθεί έχουν περιορισμένη χρησιμότητα. Η αιμοκαθαρσία των ούρων θα έπρεπε να ενδείκνυται μόνο σε βαριάς μορφής δηλητηρίαση με τα ζιζανιοκτόνα φάρμακα της κατηγορίας των χλωροφαινοξοπαραγώγων. Η αιμοδιύλιση θα έπρεπε να εφαρμόζεται μόνο σε δηλητηριάσεις που απειλούν τη ζωή, όπως με λίθιο, ασπιρίνη, θεοφυλλίνη, μεθανόλη και αιθυλενογλυκόλη, ενώ η αιμοδιήθηση σε βαριάς μορφής δηλητηριάσεις με θεοφυλλίνη, με το μανιτάρι *Amanita phalloides* και με το ζιζανιοκτόνο paraquat. Η γαστρεντερική διύλιση με συνεχή χορήγηση ενεργού άνθρακα θα πρέπει να επιχειρείται σε δηλητηριάσεις με καρβαμαζεπίνη, θεοφυλλίνη, φαινοβαρβιτάλη και δαψόνη. Συζητείται η χρήση δύο νέων αντιδότων, της φομεπιζόλης στις δηλητηριάσεις με μεθανόλη και αιθυλενογλυκόλη και των θραυσμάτων αντισωμάτων Fab (Ovine) ως προς το δηλητήριο όφρων της οικογένειας των κροταλιδών. Τέλος, ανασκοπούνται οι νεότερες εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση δύο συχνών και σοβαρών δηλητηριάσεων, με παρακεταμόλη και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιμετώπιση μιας οξείας δηλητηρίασης αποτελεί ένα από τα πλέον επείγοντα περιστατικά στην καθημερινή κλινική πράξη. Καθυστέρηση στην αντιμετώπιση ενός τέτοιου περιστατικού μπορεί να έχει σημαντική επιβάρυνση της πρόγνωσης, με εξαιρετικά δυσάρεστες επιπλοκές ή και μοιραία κατάληξη.

Ως γνωστό, η αντιμετώπιση μιας δηλητηρίασης στηρίζεται στη σταθεροποίηση της κατάστασης του ασθενούς,

στην ορθή διάγνωση, στην επιλογή των κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων και στη χορήγηση αντιδότων για ορισμένα δηλητήρια. Οι ενέργειες αυτές θα πρέπει να συγκλίνουν στη μη πρόκληση βλάβης και στη βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Ακόμη, ο γιατρός θα πρέπει να είναι σε θέση να διακρίνει τις περιπτώσεις που απαιτούν επείγουσα θεραπευτική παρέμβαση. Ας σημειωθεί ότι ένας μεγάλος αριθμός δηλητηριάσεων, ειδικά στα παιδιά, αφορά σε ήπια περιστατικά που δεν απαιτούν ειδική θεραπευτική αντιμετώ-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2007, 23(2):111-120  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2007, 23(2):111-120

Α. Ντονά,  
Χ. Σπηλιοπούλου

Εργαστήριο Ιατροδικαστικής  
και Τοξικολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Recent developments in the  
clinical management of poisoning

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αντίδοτα  
Δηλητηρίαση  
Έμετος  
Ενεργός άνθρακας  
Θεραπευτική αντιμετώπιση  
Παρακεταμόλη  
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Υποβλήθηκε 19.7.2005

Εγκρίθηκε 28.11.2005

πιση και πολλές φορές ούτε την απομάκρυνση του δηλητηρίου από το γαστρεντερικό.<sup>1,2</sup>

Μέχρι σήμερα, δινόταν ιδιαίτερη έμφαση στην κένωση του γαστρεντερικού κατά την αντιμετώπιση μιας δηλητηρίασης. Ωστόσο, αν και οι περισσότερες από τις ουσίες που έχουν ληφθεί από του στόματος μπορεί να απομακρυνθούν αποτελεσματικά από το γαστρεντερικό με πρόκληση εμέτου ή με πλύση στομάχου, σήμερα υπάρχουν αμφισβητήσεις σχετικά με το ρόλο των μεθόδων αυτών στην κλινική βελτίωση του ασθενούς και, εκτός από ελάχιστες περιπτώσεις, θα έπρεπε να εγκαταλειφθούν με βάση τις θέσεις των δύο μεγαλύτερων Ενώσεων των Κλινικών Τοξικολόγων, της Ένωσης των Κέντρων Δηλητηριάσεων και των Κλινικών Τοξικολόγων, καθώς και της Αμερικανικής Ακαδημίας των Κλινικών Τοξικολόγων.<sup>3</sup> Η μόνη μέθοδος που θα πρέπει να εφαρμόζεται για την απομάκρυνση ενός δηλητηρίου από το γαστρεντερικό είναι η εφάπαξ χορήγηση ενεργού άνθρακα υπό ειδικές προϋποθέσεις.<sup>2,4</sup>

## 2. ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΤΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ

### 2.1. Έμετος

Η πρόκληση εμέτου εθεωρείτο από παλαιότερα βασική μέθοδος αντιμετώπισης μιας δηλητηρίασης, σε περιπτώσεις βέβαια κατά τις οποίες το δηλητήριο είχε ληφθεί από του στόματος. Μέχρι σήμερα, εκτός της γνωστής μηχανικής μεθόδου, του ερεθισμού δηλαδή της βάσης της γλώσσας ή του οπισθίου φαρυγγικού τοιχώματος με το δάκτυλο ή με το γλωσσοπίεστρο με σκοπό την πρόκληση εμέτου, το μόνο αντιεμετικό που χρησιμοποιείται είναι το σιρόπι ιπεκακουάνας.

Οι μελέτες που έχουν γίνει αφορούν στην εκτίμηση της σχέσης δόσης ιπεκακουάνας-ανταπόκρισης (πρόκλησης εμέτου) και παρέχουν στοιχεία που συγκρίνουν τον έμετο με την πλύση στομάχου ως προς την αποτελεσματικότητά τους στην απομάκρυνση από το γαστρεντερικό ουσιών όπως το βάριο ή άλλων υποτοξικών δόσεων διαφόρων φαρμάκων.<sup>5,6</sup> Ωστόσο, στις εργασίες αυτές δεν αναφέρεται η κλινική έκβαση της δηλητηρίασης, δεδομένου ότι εθεωρείτο βέβαιο ότι από τη στιγμή που είχε απομακρυνθεί μια ποσότητα του δηλητηρίου με τις μεθόδους κένωσης του στομάχου, θα μειωνόταν η νοσηρότητα και η θνητότητα.

Νεότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η ποσότητα διαφόρων επισημασμένων ουσιών που απομακρύνονται με τον έμετο ποικίλλει σημαντικά και μειώνεται με την πάροδο

του χρόνου από τη λήψη τους.<sup>7,8</sup> Τα αποτελέσματα αυτά είναι αναμενόμενα, δεδομένου ότι ο έμετος δεν απομακρύνει το γαστρικό περιεχόμενο που έχει ήδη περάσει στο έντερο. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, ο κίνδυνος πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως πνευμονίτιδας από εισρόφηση του γαστρικού περιεχομένου είναι αυξημένος σε σχέση με την εφάπαξ χορήγηση ενεργού άνθρακα.<sup>9-11</sup> Ακόμη, δεν φαίνεται να υπάρχει όφελος από την πρόκληση εμέτου με βάση την εκτίμηση της σχέσης επικινδυνότητας προς όφελος για τον ασθενή, ώστε να δικαιολογεί την εφαρμογή του στη θεραπεία των οξειών δηλητηριάσεων. Ειδικότερα, πρόσφατες κλινικές μελέτες δεν έχουν δείξει ότι ο έμετος βελτιώνει την κλινική έκβαση της δηλητηρίασης και τονίζουν ότι η μέθοδος αυτή απομάκρυνσης των δηλητηρίων από το γαστρεντερικό θα έπρεπε να έχει εγκαταλειφθεί.<sup>7,12,13</sup>

### 2.2. Πλύση στομάχου

Η πλύση στομάχου όπως και ο έμετος ήταν ένας από τους θεμέλιους λίθους στη θεραπευτική των επειγόντων περιστατικών. Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν στην πλύση στομάχου αναφέρονται στην αποτελεσματικότητά τους στην απομάκρυνση του δηλητηρίου από το γαστρεντερικό σε σύγκριση με τον έμετο και τη χορήγηση ενεργού άνθρακα και όχι στην κλινική έκβαση της δηλητηρίασης.<sup>14-16</sup>

Σε περίπτωση που η ποσότητα του δηλητηρίου που βρίσκεται στο στομάχο είναι μικρή ή ανύπαρκτη, η πλύση έχει περιορισμένη ή και καμιά χρησιμότητα, ενώ η εφαρμογή της ενέχει αρκετούς κινδύνους, που απορρέουν από την κατά λάθος εισαγωγή του καθετήρα στην τραχεία, την εισρόφηση του δηλητηρίου, τη διέγερση του πνευμονογαστρικού και την υποξία, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών, τη διάτρηση του στομάχου ή την επιτάχυνση της προώθησης του γαστρικού περιεχομένου από το στομάχο στο έντερο.<sup>11,17,18</sup> Η εφαρμογή της σήμερα έχει περιοριστεί αρκετά λόγω των παραπάνω κινδύνων και της έλλειψης στοιχείων που να αποδεικνύουν ότι βελτιώνει την κλινική έκβαση της δηλητηρίασης. Συμπερασματικά, η πλύση στομάχου δεν έχει θέση στη θεραπευτική των οξειών δηλητηριάσεων, παρά μόνο στις περιπτώσεις όπου έχει ληφθεί μεγάλη ποσότητα δηλητηρίου και έχει μεσολαβήσει μέχρι και μία ώρα από τη λήψη της.<sup>2,19,20</sup> Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις κατά τις οποίες η κένωση του στομάχου επιβραδύνεται, όπως συμβαίνει επί πλήρους στομάχου, επί λήψης ορισμένων φαρμάκων (π.χ. αντιχολινεργικών, αντιισταμινικών, αγχολυτικών, αντιψυχωσικών, αντικα-

ταθλιπτικών, ναρκωτικών αναλγητικών, αντιόξινων κ.λπ.) ή διαφόρων παθολογικών καταστάσεων (π.χ. κόματος, πόνου, shock, έλκους, ειλεού, οξείας χειρουργικής κοιλίας, τραύματος κ.λπ.). Στις περιπτώσεις αυτές, η προσπάθεια κένωσης του στομάχου μπορεί και πρέπει να επιχειρείται και μετά από την παρέλευση της μίας ώρας.<sup>21,22</sup>

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι στις περισσότερες περιπτώσεις απόπειρας αυτοκτονίας με λήψη δηλητηρίου από το στόμα, ο μέσος χρόνος από τη λήψη του δηλητηρίου μέχρι την παροχή πρώτων βοηθειών στο νοσοκομείο είναι συνήθως  $\leq 2$  ώρες, με αποτέλεσμα η ποσότητα του δηλητηρίου που παραμένει στο στομάχο να είναι μικρή.

### 2.3. Εφάπαξ χορήγηση ενεργού άνθρακα

Οι μέχρι σήμερα υπάρχουσες μελέτες δείχνουν ότι ο ενεργός άνθρακας εμφανίζει τη μέγιστη αποτελεσματικότητά του ως προς την απομάκρυνση του δηλητηρίου από το γαστρεντερικό όταν χορηγηθεί από του στόματος σε δόση 50 g (1 g/kg στα παιδιά) μέσα σε μία ώρα από τη λήψη του δηλητηρίου, ενώ η αποτελεσματικότητά του ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου.<sup>22-24</sup> Ωστόσο, σε περιπτώσεις δηλητηριάσεων με ουσίες που ελαττώνουν το ρυθμό κένωσης του στομάχου (όπως τα αντιχολινεργικά και τα ηρεμιστικά) ο ενεργός άνθρακας απομακρύνει αποτελεσματικά τις ουσίες αυτές από το γαστρεντερικό ακόμη και όταν χορηγηθεί μετά από 6-8 ώρες από τη δηλητηρίαση.<sup>25,26</sup> Έχει επίσης αναφερθεί περίπτωση αποτελεσματικής απομάκρυνσης της ασπιρίνης από το γαστρεντερικό μετά από χορήγηση του ενεργού άνθρακα ακόμη και 9-10 ώρες μετά από τη λήψη του φαρμάκου.<sup>27</sup> Πρέπει με έμφαση να τονιστεί ότι η αναφορά της μέγιστης δραστηριότητας του ενεργού άνθρακα, εφόσον χορηγηθεί μέσα σε 30 min από τη λήψη του δηλητηρίου, δεν καταργεί, σε καμιά περίπτωση, την αξία χορήγησής του οποτεδήποτε και αν τεθεί η διάγνωση της δηλητηρίασης και αγνοείται, λόγω συνθηκών, ο ακριβής χρόνος λήψης του δηλητηρίου.

Ωστόσο, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η εφάπαξ χορήγηση ενεργού άνθρακα βελτιώνει την κλινική έκβαση. Παρόλα αυτά, ο ενεργός άνθρακας θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπευτική των δηλητηριάσεων και ειδικά στις δηλητηριάσεις με ουσίες που αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα, όπως με παρακεταμόλη, σαλικυλικά, ανταγωνιστές του ασβεστίου και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.<sup>28</sup> Ήδη πολλά κέντρα δηλητηριάσεων έχουν αρχίσει να εφαρμόζουν μόνο την εφάπαξ χορήγηση ενεργού άνθρακα χωρίς

την κένωση του στομάχου (έμετος ή πλύση στομάχου) στην αντιμετώπιση των οξείων δηλητηριάσεων.<sup>29,30</sup>

### 2.4. Κάθαρση του εντέρου

Μέχρι σήμερα, σε μια δηλητηρίαση όπου είχε χορηγηθεί ενεργός άνθρακας, ακολουθούσε κάθαρση του εντέρου με σκοπό τη γρήγορη απομάκρυνση από το έντερο του ενεργού άνθρακα με την επ' αυτού προσροφηθείσα τοξική ουσία.

Οι υπάρχουσες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία αφορούν στη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων καθαρτικών, όπως της σορβιτόλης και του κιτρικού μαγνησίου, στην απομάκρυνση του ενεργού άνθρακα και στο βαθμό μείωσης της απορροφητικής ικανότητας του άνθρακα.<sup>31-33</sup> Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της χρήσης των καθαρτικών στην αντιμετώπιση μιας δηλητηρίασης και δεδομένου του κινδύνου εμφάνισης διαταραχής των ηλεκτρολυτών και απώλειας ύδατος για τους αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, η χρήση τους θα έπρεπε να εγκαταλειφθεί.<sup>34</sup>

### 2.5. Ολική πλύση του εντέρου

Τα τελευταία 30 χρόνια έχει εφαρμοστεί με επιτυχία και η ολική πλύση του εντέρου σε περιορισμένο αριθμό δηλητηριάσεων, όπως σε περιπτώσεις λήψης κάποιας φαρμακοτεχνικής μορφής ελεγχόμενης αποδέσμευσης ή εντερικά επικαλυμμένων δισκίων (π.χ. ανταγωνιστών του ασβεστίου), λήψης ουσιών που δεν προσροφώνται στον άνθρακα, όπως αλάτων σιδήρου και λιθίου, ή κατάποσης εξαρτησιογόνων ουσιών με τη μορφή πακέτων από τους διακινητές εξαρτησιογόνων ουσιών (body packers).<sup>35-37</sup>

Η πλύση εντέρου διενεργείται με χορήγηση διαλύματος πολυαιθυλενογλυκόλης με ηλεκτρολύτες (2 L/ώρα στους ενήλικες, 500 mL/ώρα σε παιδιά προσχολικής ηλικίας). Ωστόσο, αν και η μέθοδος αυτή πιστεύεται ότι επιτυγχάνει ικανοποιητική μηχανική κάθαρση του εντέρου, δεν αποτελεί μέθοδο ρουτίνας.<sup>38</sup> Αν και δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν ότι βελτιώνει την κλινική κατάσταση του ασθενούς, η μέθοδος αυτή θα πρέπει να συνεχίζει να εφαρμόζεται στις παραπάνω περιπτώσεις.<sup>39</sup>

## 3. ΕΠΙΤΑΧΥΝΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΤΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟΥ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Εκτός από τις μεθόδους που συμβάλλουν στην απομάκρυνση ενός δηλητηρίου από το γαστρεντερικό, έχουν

εφαρμοστεί αρκετές μέθοδοι που επιταχύνουν την απομάκρυνση του δηλητηρίου που έχει απορροφηθεί και βρίσκεται στη συστηματική κυκλοφορία. Αναφέρονται μόνο αυτές για τις οποίες υπάρχουν νεότερα δεδομένα.

### 3.1. Απλή εξαναγκαστική διούρηση, αλκαλοποίηση των ούρων και εξαναγκαστική αλκαλική διούρηση

Η απλή εξαναγκαστική διούρηση είναι η πρώτη μέθοδος που εφαρμόστηκε, με σκοπό την απομάκρυνση των δηλητηρίων που έχουν ήδη απορροφηθεί και η οποία έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο σε σχέση με άλλες μεθόδους απομάκρυνσης των δηλητηρίων.

Εκτός της απλής εξαναγκαστικής διούρησης έχει εφαρμοστεί και η εξαναγκαστική αλκαλική διούρηση, κατά την οποία τροποποιείται το pH των ούρων με σκοπό τον ιονισμό του δηλητηρίου, δεδομένου ότι μια ουσία που βρίσκεται με τη μορφή ιόντων δεν επαναπορροφάται από τα νεφρικά σωληνάρια. Η εξαναγκαστική αλκαλική διούρηση έχει εφαρμοστεί σε δηλητηριάσεις με οργανικά οξέα (π.χ. του σαλικυλικού οξέος και των παραγώγων του [ασπιρίνης], της φαινοβαρβιτάλης, των χλωροφαινοξοπαραγώγων), του αρσενικού, της ισονιαζίδης, του λιθίου και της ναφθαλίνης.<sup>40-42</sup>

Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν ότι η εξαναγκαστική αλκαλική διούρηση υπερτερεί της αλκαλοποίησης των ούρων.<sup>43,44</sup> Επιπρόσθετα, σε δηλητηριάσεις από ασπιρίνη έχει βρεθεί ότι η αλκαλοποίηση των ούρων δεν μεταβάλλει την πρόγνωση της δηλητηρίασης.<sup>43-46</sup> Παρόλα αυτά, με βάση τις μελέτες σε εθελοντές και τις κλινικές μελέτες, η αλκαλοποίηση των ούρων αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε βαριάς μορφής δηλητηριάσεις με ασπιρίνη, οι οποίες δεν πληρούν τα κριτήρια για την εφαρμογή αιμοδιύλισης.<sup>47</sup> Δεδομένου ότι οι επιπλοκές από την εφαρμογή της εξαναγκαστικής διούρησης, όπως η υδατική υπερφόρτωση, το πνευμονικό οίδημα, το εγκεφαλικό οίδημα, οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών ή και της οξεοβασικής ισορροπίας, είναι πολύ περισσότερες από τα πλεονεκτήματα της χρήσης της σε δηλητηριάσεις με ασπιρίνη ή άλλες όξινες ουσίες,<sup>43,44</sup> η εξαναγκαστική διούρηση και ειδικότερα η εξαναγκαστική αλκαλική διούρηση δεν θα έπρεπε παρά να έχει μία και μόνο ένδειξη, τη θεραπεία της βαριάς μορφής δηλητηρίασης με τα ζιζανιοκτόνα φάρμακα της κατηγορίας των χλωροφαινοξοπαραγώγων.<sup>48</sup> Τέλος, επειδή ο όρος αλκαλοποίηση των ούρων υποδηλώνει ότι η τροποποίηση του pH των ούρων και όχι η διούρηση είναι ο κύριος σκοπός της θεραπείας, οι όροι «εξαναγκαστική αλκαλική διούρηση» και «αλκαλική διούρηση» δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.<sup>47</sup>

### 3.2. Περιτοναϊκή διύλιση, αιμοδιύλιση και αιμοδιήθηση

Η περιτοναϊκή διύλιση, η αιμοδιύλιση και η αιμοδιήθηση μέσω σπλών με προσροφητικές ουσίες είναι μέθοδοι απομάκρυνσης των δηλητηρίων από το αίμα, που έχουν εφαρμοστεί μόνο σε βαριάς μορφής δηλητηριάσεις, όπως π.χ. σε ασθενείς που βρίσκονται σε κωματώδη κατάσταση, η παράταση της οποίας μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές.<sup>49</sup> Θα πρέπει να αναφερθεί ότι αν και οι μέθοδοι αυτές έχουν εφαρμοστεί και σε δηλητηριάσεις με ουσίες που εμφανίζουν μεγάλο όγκο κατανομής Vd, όπως η διγοξίνη, στερούνται αποτελεσματικότητας, επειδή το μεγαλύτερο ποσοστό του φαρμάκου βρίσκεται στους ιστούς, από τους οποίους και δεν μπορεί να απομακρυνθεί. Η αιμοδιύλιση εφαρμόζεται σε δηλητηριάσεις που απειλούν τη ζωή, όπως με λίθιο, ασπιρίνη, θεοφυλλίνη, μεθανόλη και αιθυλενογλυκόλη.<sup>34,50-53</sup>

Αν και η αιμοδιήθηση μέσω σπλών με προσροφητικές ουσίες έχει εφαρμοστεί σε δηλητηριάσεις με διάφορες ουσίες, αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματική μόνο σε βαριάς μορφής δηλητηριάσεις με θεοφυλλίνη και ειδικότερα σε περιπτώσεις όπου η γαστρεντερική διύλιση με συνεχή χορήγηση ενεργού άνθρακα δεν μπορεί να εφαρμοστεί λόγω ειλεού, καθώς και σε δηλητηρίαση με το μανιτάρι *Amanita phalloides* και με το ζιζανιοκτόνο paraquat.<sup>54-57</sup>

### 3.3. Γαστρεντερική διύλιση με συνεχή χορήγηση ενεργού άνθρακα

Η χορήγηση επανειλημμένων δόσεων ενεργού άνθρακα από του στόματος με σκοπό την αύξηση της συστηματικής κάθαρσης των περισσότερων δηλητηρίων έχει εφαρμοστεί σε δηλητηριάσεις με ουσίες με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής και μικρό όγκο κατανομής, οι οποίες ακολουθούν εντεροεντερικό κύκλο και απεκκρίνονται στη χολή, ή με ουσίες που ακολουθούν εντεροπατικό κύκλο. Ο μηχανισμός με τον οποίο η γαστρεντερική διύλιση αυξάνει τη μη νεφρική κάθαρση του δηλητηρίου στηρίζεται στην εκροή του δηλητηρίου από το αίμα προς τον ενεργό άνθρακα που διέρχεται από το γαστρεντερικό σωλήνα.<sup>30,58</sup> Η χορήγηση επανειλημμένων δόσεων ενεργού άνθρακα από του στόματος (50 g ή 1 g/kg στα παιδιά κάθε 4 ώρες) επιταχύνει την κάθαρση του δηλητηρίου σε δηλητηριάσεις με καρβαμαζεπίνη, θεοφυλλίνη, φαινοβαρβιτάλη, δαψόνη και κινίνη.<sup>59</sup> Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η εντυπωσιακή πράγματι ελάττωση του χρόνου ημίσειας ζωής διαφόρων φαρμάκων, που παρατηρείται σε περιπτώσεις οξειών δηλητηριάσεων, συνοδεύεται και από κλινική βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς και μείωση της θνητότητας.<sup>38</sup>

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι, εφόσον αποδειχθεί ότι τα εντυπωσιακά φαρμακοκινητικά κριτήρια από τη μέθοδο αυτή συνοδεύονται από την αντίστοιχη κλινική βελτίωση του ασθενούς, τότε η μέθοδος αυτή θα μπορούσε, λόγω της ευχερούς εφαρμογής της σε οποιοδήποτε περιβάλλον (νοσοκομειακό ή μη), της ασφάλειας και του χαμηλού κόστους, να υποκαταστήσει άλλες δαπανηρές και πολύπλοκες μεθόδους απομάκρυνσης των δηλητηρίων που εφαρμόζονται σήμερα, όπως η αιμοδιύλιση. Όπως και στην περίπτωση του ενεργού άνθρακα, αντενδείκνυται η χορήγηση καθαρτικών, τα οποία ενέχουν τον κίνδυνο πρόκλησης διαταραχής των ηλεκτρολυτών και απώλειας υγρών, που στην περίπτωση αυτή είναι αυξημένος λόγω της ανάγκης χορήγησης επανειλημμένων δόσεων καθαρτικού.

#### 4. ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΔΟΤΑ

Ο αριθμός των ειδικών αντιδότην που χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική των δηλητηριάσεων είναι σχετικά μικρός. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην έλλειψη προσπάθειας ανάπτυξης νέων αντιδότην, λόγω της εξαιρετικά περιορισμένης κυκλοφορίας τους σε σχέση με άλλα φάρμακα και λόγω των πρακτικών προβλημάτων στην εφαρμογή κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με οξεία δηλητηρίαση. Πρόσφατα, δύο σχετικά νέα αντιδότεν, η φομεπιζόλη και τα πολυδύναμα αντισώματα Fab ως προς το δηλητήριο όφεων της οικογένειας των κροταλιδών, έχουν εισαχθεί στη θεραπευτική.

##### 4.1. Φομεπιζόλη

Η δηλητηρίαση με μεθανόλη ή με αιθυλενογλυκόλη, ως γνωστό, οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα λόγω της προκαλούμενης μεταβολικής οξέωσης και της τοξικότητάς τους σε ορισμένα όργανα-στόχους. Αν και οι δύο ουσίες από μόνες τους δεν είναι τοξικές, βιομετατρέπονται με τη δράση της αλκοολικής αφυδρογονάσης προς τοξικά προϊόντα. Υπενθυμίζεται ότι η μεθανόλη βιομετατρέπεται σε φορμαλδεΰδη και μυρμηκικό οξύ, σε περίπτωση όμως που δεν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά ο ασθενής είναι δυνατόν να επέλθει τύφλωση και θάνατος. Η αιθυλενογλυκόλη βιομετατρέπεται σε γλυκοαλδεΰδη, γλυκολικό οξύ και οξαλικό οξύ και μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια και να επιφέρει το θάνατο.

Η κλασική μέθοδος αντιμετώπισης των δηλητηριάσεων με μεθανόλη και αιθυλενογλυκόλη μέχρι σήμερα περιελάμβανε τη χορήγηση αιθανόλης.<sup>34,60</sup> Ωστόσο, η

χρήση της αιθανόλης ως αντιδότην παρουσίαζε αρκετές δυσκολίες, οι οποίες οφείλονταν (α) στην ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης της συγκέντρωσης της αιθανόλης στο αίμα, ώστε αυτή να παραμείνει στα 100 mg/dL, συγκέντρωση η οποία αναστέλλει την αλκοολική αφυδρογονάση, και (β) στις ατομικές διαφορές στο ρυθμό βιομετατροπής της αιθανόλης.

Η φομεπιζόλη (4-μεθυλοπυραζόλη, 4-MP, antizol) εισήχθη στη θεραπευτική το 1997 ως ανταγωνιστικός αναστολέας της αλκοολικής αφυδρογονάσης στην αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων με μεθανόλη και αιθυλενογλυκόλη.<sup>61,62</sup> Αν και το κόστος θεραπείας με φομεπιζόλη είναι υψηλό, η αγωγή αυτή παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι είναι καλά ανεκτή και δεν προκαλεί καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ή υπογλυκαιμία, σε αντίθεση με την αιθανόλη, με αποτέλεσμα την αποφυγή εισαγωγής του ασθενούς στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Ακόμη, λόγω της προβλεπόμενης φαρμακοκινητικής της μπορεί να χορηγηθεί κάθε 12 ώρες και δεν απαιτεί συνεχή εργαστηριακή παρακολούθηση των συγκεντρώσεών της στο αίμα, γεγονός που σε συνδυασμό με την παρακολούθηση του ασθενούς εκτός της ΜΕΘ πιθανόν να μπορεί να αντισταθμίσει το υψηλό κόστος της θεραπείας.<sup>63-65</sup> Τέλος, λόγω του βραδύτερου ρυθμού απέκκρισής της από τους νεφρούς σε σχέση με την αιθανόλη δεν απαιτείται συνεχής έγχυσή της.<sup>64</sup>

Η αρχική δόση της φομεπιζόλης είναι 15 mg/kg ενδοφλεβίως, στη συνέχεια χορηγούνται 10 mg/kg/12ωρο για 48 ώρες και πάλι 15 mg/kg, λόγω της ενζυμικής επαγωγής της. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν άμεσα την αποτελεσματικότητα της φομεπιζόλης και της αιθανόλης στις δηλητηριάσεις με μεθανόλη και αιθυλενογλυκόλη, καθώς και μελέτες που να δείχνουν ότι δεν απαιτείται η εφαρμογή αιμοδιύλισης σε σοβαρές δηλητηριάσεις.<sup>61,62,65-67</sup> Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, η φομεπιζόλη θα πρέπει να χορηγείται σε δηλητηριάσεις με μεθανόλη και αιθυλενογλυκόλη σε ασυμπτωματικά παιδιά που έχουν λάβει μεγάλη ποσότητα των παραπάνω δηλητηρίων, έχουν μεταφερθεί εγκαίρως στο νοσοκομείο και εμφανίζουν αυξημένο οσμωτικό χάσμα, ή που έχουν λάβει και άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ, για τα οποία μια επιπρόσθετη καταστολή από την αιθανόλη θα ήταν δύσκολο να αντιμετωπιστεί.<sup>2</sup> Ακόμη, ενδείκνυται η χορήγησή της σε περιπτώσεις δηλητηριάσεων με μεθανόλη και αιθυλενογλυκόλη σε ασθενείς με διαταραγμένο επίπεδο συνείδησης, ηπατικές διαταραχές ή υπογλυκαιμία, οι οποίες θα επιδεινώνονταν με την αιθανόλη.<sup>68</sup>

Τα στοιχεία που υπάρχουν για τη χρήση της φομεπιζόλης ως αντιδότη προέρχονται κυρίως από αναφορές σε περιστατικά δηλητηριάσεων. Υπάρχει μία μόνο προοπτική κλινική μελέτη της χρήσης της φομεπιζόλης σε δηλητηριάσεις με αιθυλενογλυκόλη, η οποία παρουσιάζει το μειονέκτημα του μικρού αριθμού ασθενών και την έλλειψη σύγκρισης της αποτελεσματικότητάς της με αυτή της αιθανόλης, καθώς και της ταυτόχρονης λήψης και οιοπνεύματος από ορισμένους ασθενείς, στην οποία θα μπορούσε να οφείλεται η επιτυχία της θεραπείας και όχι στην ίδια τη φομεπιζόλη.

#### 4.2. Θραύσματα αντισωμάτων Fab (Ovine) ως προς το δηλητήριο όφεων της οικογένειας των κροταλιδών

Μέχρι το 2000, ο μόνος διαθέσιμος αντιοφικός ορός προερχόταν κυρίως από τον ορό ίππων, τους οποίους είχαν ανοσοποιήσει έναντι της τοξίνης διαφόρων όφεων. Η παρασκευή αυτού του ορού σήμερα έχει διακοπεί και στη θέση του χρησιμοποιείται ένας νέος πολυδύναμος αντιοφικός ορός, που περιέχει μόνο τα θραύσματα Fab (CroFab) και προέρχεται από την ανοσοποίηση προβάτων με την τοξίνη από 4 όφεις της Νότιας Αμερικής, της οικογένειας των κροταλιδών.<sup>69,70</sup> Το νέο αντίδοτο είναι καλύτερα ανεκτό και προκαλεί λιγότερες αλλεργικές αντιδράσεις. Υπενθυμίζεται ότι ο ορός δεν είναι απαραίτητος για την αντιμετώπιση όλων των δηγμάτων των όφεων, επειδή σ' ένα μικρό ποσοστό από αυτά δεν γίνεται έγχυση τοξίνης. Αντίθετα, η παρουσία πόνου, οιδήματος και εκχύμωσης στην περιοχή του δήγματος υποδηλώνει έγχυση της τοξίνης.

Η αρχική δόση είναι 4–6 φύσιγγες ορού σε ενδοφλέβια έγχυση με προοδευτικά αυξανόμενο ρυθμό μέσα σε μία ώρα, αφού πρώτα διαπιστωθεί ότι το άτομο δεν είναι αλλεργικό. Σε περίπτωση που δεν περιοριστούν οι ανωτέρω κλινικές εκδηλώσεις, χορηγούνται άλλες 4–6 φύσιγγες. Στη συνέχεια, χορηγούνται 3 δόσεις συντήρησης (2 φύσιγγες/δόση) για την αποφυγή επιδείνωσης των συμπτωμάτων, δεδομένου ότι η τοξίνη απελευθερώνεται στην κυκλοφορία με βραδύ ρυθμό από το σημείο έγχυσης.

### 5. ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΤΩΝ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ ΜΕ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ ΚΑΙ ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

#### 5.1. Παρακεταμόλη

Οι δηλητηριάσεις με παρακεταμόλη μετά από λήψη παιδιατρικών σκευασμάτων είναι σπάνιες. Ωστόσο, είναι

δυνατόν να προκληθεί ηπατοτοξικότητα μετά από λήψη σκευασμάτων παρακεταμόλης για ενήλικες σε δόση >150 mg/kg μέσα σε 24 ώρες ή >75 mg/kg μέσα σε 24 ώρες, από παιδιά με ενζυμική επαγωγή ή εξάντληση των αποθεμάτων γλουταθειόνης.<sup>71–75</sup> Πρόσφατα, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η παρακεταμόλη μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα ακόμη και μετά από λήψη θεραπευτικών δόσεων, η οποία όμως αμφισβητείται από πολλούς. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις τα παιδιά είτε είχαν λάβει ηπατοτοξικές ποσότητες του φαρμάκου είτε είχαν διατροφικές διαταραχές ή ιογενείς λοιμώξεις, οι οποίες προκαλούν εξάντληση των αποθεμάτων της γλουταθειόνης. Ακόμη, υπάρχει το ενδεχόμενο της ιδιοσυγκρασίας στην παρακεταμόλη ορισμένων παιδιών.<sup>73–75</sup>

Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, η χορήγηση του αντιδότη της παρακεταμόλης, της Ν-ακετυλοκυστεΐνης, θα πρέπει να ακολουθεί το σχεδιάγραμμα των Wallace et al και εξαρτάται από το χρόνο που έχει μεσολαβήσει από τη λήψη του δηλητηρίου και από το αν αυτό έχει ληφθεί σε εφάπαξ ή σε πολλές επανειλημμένες δόσεις.<sup>76</sup> Έτσι, σε περίπτωση που έχουν μεσολαβήσει <15 ώρες από τη λήψη του δηλητηρίου και έχει ληφθεί μία εφάπαξ δόση παρακεταμόλης, χορηγείται αντίδοτο όταν η συγκέντρωση παρακεταμόλης στο πλάσμα 4 ώρες μετά από την πιθανή λήψη της βρίσκεται πάνω από την καμπύλη του νομογράμματος Prescott.<sup>76,77</sup> Αν δεν είναι δυνατή η άμεση μέτρηση των συγκεντρώσεων της παρακεταμόλης στο πλάσμα μέσα σε 8 ώρες από την εφάπαξ λήψη μιας δυνητικά τοξικής δόσης, χορηγείται το αντίδοτο, η αποτελεσματικότητα του οποίου είναι μέγιστη σε αυτό το χρονικό διάστημα.

Σε περίπτωση που έχουν μεσολαβήσει >15 ώρες και μέχρι 24 ώρες από τη λήψη του δηλητηρίου και έχει ληφθεί μία εφάπαξ δόση, τα κλινικά και τα εργαστηριακά ευρήματα και πολύ λιγότερο η μέτρηση της συγκέντρωσης της παρακεταμόλης στο πλάσμα καθοδηγούν το θεράποντα γιατρό στην απόφαση για χορήγηση ή όχι αντιδότη.<sup>76–78</sup>

Σε περίπτωση που έχουν μεσολαβήσει >24 ώρες από τη λήψη του δηλητηρίου, η χορήγηση του αντιδότη βασίζεται μόνο στα κλινικά ευρήματα, στη δόση που ελήφθη και στα εργαστηριακά ευρήματα.<sup>79</sup>

Εφόσον έχει ληφθεί παρακεταμόλη σε επανειλημμένες δόσεις, η χορήγηση ή μη αντιδότη δεν βασίζεται στη μέτρηση της συγκέντρωσης της παρακεταμόλης στο πλάσμα αλλά στη συνολική ποσότητα της παρακεταμόλης που ελήφθη. Έτσι, χορηγείται αντίδοτο σε περίπτωση που η ποσότητα αυτή είναι >150 mg/kg ή είναι άγνωστη.

Τέλος, αν είναι άγνωστος ο χρόνος που ελήφθη μία εφάπαξ δόση παρακεταμόλης, καθώς και σε περίπτωση που είναι άγνωστη η συνολική ποσότητα της παρακεταμόλης που ελήφθη σε επανειλημμένες δόσεις, χορηγείται το αντίδοτο.<sup>78</sup>

## 5.2. Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Οι δηλητηριάσεις με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά παραμένουν ένα σοβαρό αίτιο επείγουσας θεραπευτικής αντιμετώπισης, ενώ ορισμένες από αυτές έχουν θανατηφόρα κατάληξη. Με βάση τις πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές, η σοβαρότητα της δηλητηρίασης με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά στα παιδιά δεν είναι συχνά αναγνωρίσιμη. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η λήψη ενός μόνο ή δύο δισκίων (10 mg/kg) είναι δυνατόν να προκαλέσει βαριάς μορφής δηλητηρίαση σε παιδιά ηλικίας

<5 ετών. Κατά συνέπεια, σε δηλητηριάσεις με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά στα παιδιά απαιτείται επείγουσα θεραπευτική αντιμετώπιση και παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας τουλάχιστον για τις πρώτες 6 ώρες, ενώ σε περίπτωση αδυναμίας αντιμετώπισης ενός τέτοιου περιστατικού είναι δυνατόν να επέλθει ο θάνατος.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χορήγηση ενεργού άνθρακα και την αλκαλοποίηση των ούρων με χορήγηση διττανθρακικού νατρίου εφόσον η διάρκεια του QRS υπερβεί τα 110 ms. Άλλες ενδείξεις χορήγησης διττανθρακικού νατρίου στις δηλητηριάσεις με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά είναι η μεταβολική οξέωση, η υπόταση ή οι σπασμοί.<sup>2</sup> Τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι η διάρκεια του QRS αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση κακοήθους αρρυθμίας.<sup>2,80</sup>

## ABSTRACT

### Recent developments in the clinical management of poisoning

A. DONA, C. SPILIOPOULOU

*Department of Forensic Medicine and Toxicology, Medical School, University of Athens, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(2):111–120*

The clinical management of the poisoned patient has changed radically during the last few years. Guidelines on gastric decontamination, enhanced elimination and new antidotes are reviewed. Classic gastrointestinal decontamination methods such as emesis and gastric lavage have now been abandoned. Although there is no evidence that activated charcoal improves patient outcome it should be still used. The use of cathartics is not indicated since they are ineffective and potentially dangerous. Whole bowel irrigation should be used only for ingestion of significant amounts of iron or lithium, sustained-release, enteric-coated tablets and illicit drug packets. Although many methods are commonly used to enhance poison elimination they have limited usefulness. Urinary alkalinization should be used only in the treatment of serious chlorophenoxy herbicide poisoning. Hemodialysis should be applied only in the treatment of poisoning with lithium, salicylates, theophylline, methanol and ethylene glycol, while hemoperfusion is effective only in serious theophylline overdose and exposure to the mushroom *Amanita phalloides* and the herbicide paraquat. Multiple dose activated charcoal should only be used in serious poisoning with carbamazepine, dapsone, phenobarbital, quinine and theophylline. The use of two new antidotes, fomepizole in the treatment of ethylene glycol and methanol poisoning and crotalidae polyvalent immune Fab (Ovine) in the treatment of snake envenomation is discussed. Finally, recent developments in the management of two common serious forms of poisoning, paracetamol and tricyclic antidepressants, are outlined.

**Key words:** Activated charcoal, Antidotes, Clinical management, Emesis, Paracetamol, Poisonings, Tricyclic antidepressants

## Βιβλιογραφία

- LITOVITZ TL, KLEIN-SCHWARTZ W, WHITE S, COBAUGH DJ, YOUNISS J, DRAB A ET AL. 1999 annual report of the American Association of Poison Control Centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 2000, 18:517–574
- JONES AL, DARGAN PI. What's new in toxicology? *Curr Paediatr* 2001, 11:409–413
- KRENZELOK EP, VALE JA. Position statements: Gut decontamination. *Clin Toxicol* 1997, 15 :695–697

4. CHYKA PA, SEGER D. Position statement: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol* [Λείπει το έτος δημοσίευσης] 35:721–741
5. ABDALLAH AH, TYE A. A comparison of the efficacy of emetic drugs and stomach lavage. *Am J Dis Child* 1967, 113:571–575
6. YOUNG W, BRIVINS H. Evaluation of gastric emptying using radionuclides: Gastric lavage versus ipecac-induced emesis. *Ann Emerg Med* 1993, 22:1423–1427
7. KRENZELOK EP, McGUIGAN M, LHEUREUX P. Position statement: Ipecac syrup. *Clin Toxicol* 1997, 35:699–709
8. SITAR D, TENENBEIN M. Efficacy of ipecac during the first hour after ingestion in human volunteers. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997, 35:609–615
9. KULIG K, BAR-OR D, CANTRILL SV, ROSEN P, RUMACK BH. Management of acutely poisoned patients without gastric emptying. *Ann Emerg Med* 1985, 14:562–567
10. KORNBURG AE, DOLGIN J. Pediatric ingestions: Charcoal alone versus ipecac and charcoal. *Ann Emerg Med* 1991, 20:648–651
11. SAETTA JP, MARCH S, GAUNT ME, QUINTON DN. Gastric emptying procedures in the self-poisoned patient: Are we forcing gastric content beyond the pylorus? *J R Soc Med* 1991, 84:274–276
12. KRENZELOK EP, DUNMIRE S. Acute poisoning emergencies. Resolving the gastric decontamination controversy. *Postgrad Med* 1992, 91:179–182, 185–186
13. PERRONE J, HOFFINAN RS, GODFRANK IR. Special considerations in gastrointestinal decontamination. *Emerg Med Clin North Am* 1994, 12:285–299
14. BOXER L, ANDERSON FP, ROWE DS. Comparison of ipecac-induced emesis with gastric lavage in the treatment of acute salicylate ingestion. *J Pediatr* 1969, 74:800–803
15. UNDERHILL TJ, GREENE MK, DOVE AF. A comparison of the efficacy of gastric lavage, ipecacuanha and activated charcoal in the emergency management of paracetamol overdose. *Arch Emerg Med* 1990, 7:148–154
16. CLEGG T, HOPE K. The first line response for people who self-poison: Exploring the option for gut decontamination. *J Adv Nurs* 1999, 30:1360–1367
17. EDDLESTON M, JUSZCZAK E, BUCKELY N. Does gastric lavage push poisons beyond the pylorus? A systematic review of the evidence. *Ann Emerg Med* 2003, 42:359–364
18. THOMPSON AM, ROBINS JB, PRESCOTT LF. Changes in cardiorespiratory function during gastric lavage for drug overdose. *Hum Toxicol* 1987, 6:215–218
19. VALE JA. Position statement: Gastric lavage. *Clin Toxicol* 1997, 35:711–719
20. VALE JA, KULIG K. Position paper: Gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004, 42:933–943
21. ΚΟΥΤΣΕΛΙΝΗΣ Α. *Τοξικολογία*. Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα, 1997
22. GREEN R, GRIERSON R, SITAR DS, TENENBEIN M. How long after drug ingestion is activated charcoal still effective? *J Toxicol Clin Toxicol* 2001, 39:601–605
23. VALE JA, PROUDFOOT AT. How useful is activated charcoal? *Br Med J* 1993, 306:78–79
24. BATEMAN DN. Gastric decontamination: A view for the millennium. *J Accid Emerg Med* 1999, 16:84–86
25. DAWLING S, CROME P, BRAITHWAITE R. Effect of delayed administration of activated charcoal on nortriptyline absorption. *Eur J Clin Pharmacol* 1978, 14:445–447
26. GRAUDINS A, PEDEN G, DOWSETT RP. Massive overdose with controlled release carbamazepine resulting in delayed peak serum concentrations and life-threatening toxicity. *Emerg Med (Fremantle)* 2002, 14:89–94
27. PIERCE R, GAZEWOOD J, BLAKE R. Salicylate poisoning from enteric-coated aspirin. Delayed absorption may complicate management. *Postgrad Med* 1991, 89:61–62
28. BOND GR. The role of activated charcoal and gastric emptying in gastrointestinal decontamination: A state-of-the-art review. *Ann Emerg Med* 2002, 39:273–286
29. ARDAGH M, FLOD D, TAIT C. Limiting the use of gastrointestinal decontamination does not worsen the outcome from deliberate self-poisoning. *N Z Med J* 2001, 114:423–425
30. CANTILENA LR. Clinical toxicology. In: Klaassen CD (ed) *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*. 6th ed. McGraw-Hill, New York, 2001:70–83
31. NEUVONEN PJ, OLKKOLA KT. Effect of purgatives on antidotal efficacy of oral activated charcoal. *Hum Toxicol* 1986, 5:255–263
32. McNAMARA RM, AARON CK, GEMBORYS M, DAVIDHEISER S. Sorbitol catharsis does not enhance efficacy of charcoal in a simulated acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med* 1988, 17:243–246
33. AL-SHAREEF AH, BUSS DC, ALLEN EM, ROUTLEDGE PA. The effects of charcoal and sorbitol (alone and in combination) on plasma theophylline concentrations after a sustained-release formulation. *Hum Exp Toxicol* 1990, 9:179–182
34. BARCELOUX DG, KRENZELOK EP, OLSON K, WATSON W. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol* 1999, 37:537–560
35. SU M, STORK C, RAVURI S, LAVOIE T, ANGUISH D, NELSON LS ET AL. Sustained-release potassium chloride overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001, 39:641–648
36. SIPAHI T, KARAKURT C, BAKIRTAS A, TAVIL B. Acute iron ingestion. *Ind J Pediatr* 2002, 69:947–949
37. FARMER JW, CHAN SB. Whole body irrigation for contraband bodypackers. *J Clin Gastroenterol* 2003, 37:147–150
38. TENENBEIN M. Position statement: Whole bowel irrigation. *Clin Toxicol* 1997, 35:753–762
39. KRENZELOK EP. New developments in the therapy of intoxications. *Toxicol Lett* 2002, 127:299–305
40. PROWSE K, PAIN M, MARSTON AD, GUMMING G. The treatment of salicylate poisoning using mannitol and forced alkaline diuresis. *Clin Sci* 1970, 38:327–337
41. PRESCOTT LF, PARK J, DARRIEN I. Treatment of severe 2,4-D and mecoprop intoxication with alkaline diuresis. *Br J Clin Pharmacol* 1979, 7:111–116
42. SCHMOLDT A, IWERSEN S, SCHLUTER W. Massive ingestion of the herbicide 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid (MCPA). *J Toxicol Clin Toxicol* 1997, 35:405–408



43. PRESCOTT LF, BALALI-MOOD M, CRITCHLEY JA, JOHNSTONE AF, PROUDFOOT A. Diuresis or urinary alkalinisation for salicylate poisoning? *Br Med J* 1982, 285:1383–1386
44. NORTARIANNI L. A reassessment of the treatment of salicylate poisoning. *Drug Saf* 1992, 7:292–303
45. SAVEGE TM, WARD JD, SIMPSON BR, COHEN RD. Treatment of severe salicylate poisoning by forced alkaline diuresis. *Br Med J* 1969, 1:35–36
46. MORGAN AG, POLAK A. The excretion of salicylate in salicylate poisoning. *Clin Sci* 1971, 41:475–484
47. PROUDFOOT AT, KRENZELOK EP, VALE JA. Position paper on urine alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004, 42:1–26
48. BRADBERRY SM, WATT BE, PROUDFOOT AT, VALE JA. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: A review. *Clin Toxicol* 2000, 38:111–122
49. POND SM. Diuresis, dialysis, and hemoperfusion. Indications and benefits. *Emerg Med Clin North Am* 1984, 2:29–45
50. SCHARMAN EJ. Methods used to decrease lithium absorption or enhance elimination. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997, 35:601–608
51. JACOBSEN D, WIIK-LARSEN E, BREDESEN JE. Hemodialysis or hemoperfusion in severe salicylate poisoning? *Hum Toxicol* 1988, 7:161–163
52. HOOTKINS R Sr, LERMAN MJ, THOMPSON JR. Sequential and simultaneous “in series” hemodialysis and hemoperfusion in the management of theophylline intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1990, 1:923–926
53. BARCELOUX DG, BOND GR, KRENZELOK EP, COOPER H, VALE JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002, 40:415–446
54. EUROPEAN ASSOCIATION OF POISONS CENTRES AND CLINICAL TOXICOLOGISTS. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. American Academy of Clinical Toxicology. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999, 37:731–751
55. SPLENDIANI G, ZAZZARO D, Di PIETRANTONIO P, DEFINO L. Continuous renal replacement therapy and charcoal plasmapheresis in treatment of amanita mushroom poisoning. *Artif Organs* 2000, 24:305–308
56. HENDERSON JH, MCKENZIE CA, HILTON PJ, LEACH RM. Continuous venovenous haemofiltration for the treatment of theophylline toxicity. *Thorax* 2001, 36:242–243
57. HSU HH, CHANG CT, LIN JL. Intravenous paraquat-induced multiple organ failure and fatality—a report of two cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003, 41:87–90
58. BERG, BERLINGER WG, GOLDBERG MJ, SPECTOR R, JOHNSON GF. Acceleration of the body clearance of phenobarbital by oral activated charcoal. *N Engl J Med* 1982, 307:642–644
59. VALE JA, KRENZELOK EP, BARCELOUX GD. Position statement and practice guidelines on the use of multidose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *Clin Toxicol* 1997, 35:731–751
60. COBAUGH DJ, GIBBS M, SHAPIRO DE, KRENZELOK EP, SCHNEIDER SM. A comparison of the bioavailabilities of oral and intravenous ethanol in healthy male volunteers. *Acad Emerg Med* 1999, 6:984–988
61. BRENT J, McMARTIN K, PHILLIPS S, AARON C, KULIG K. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 2001, 340:832–838
62. BRENT J, McMARTIN K, PHILLIPS S, BURKHART KK, DONOVAN JW, WELLS M ET AL. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 1999, 344:424–429
63. BRENT J. Antidotes and alcohols: Has fomepizole made ethanol an obsolete therapy? *Internet J Med Toxicol* 1998, 1:2
64. TENENBEIN M. Recent advancements in pediatric toxicology. *Emerg Med* 1999, 340:832–838
65. SHANNON M. Toxicology reviews: Fomepizole—a new antidote. *Pediatr Emerg Care* 1998, 14:170–172
66. HARRY P, JOBARD E, BRIAND M, BRIAND M, CAUBET A, TURCANT A. Ethylene glycol poisoning in a child treated with 4-methylpyrazole. *Pediatrics* 1998, 102:31–35
67. BORRON SW, MEGARBANE B, BAUD FJ. Fomepizole in the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 1999, 344:424–429
68. HALL TL. Fomepizole in the treatment of ethylene glycol poisoning. *CJEM/JCMU* 2002, 4:3
69. DART RC, McNALLY J. Efficacy, safety and use of snake antivenoms in the United States. *Ann Emerg Med* 2001, 37:181–188
70. JUCKETT G, HANCOX JG. Venomous snakebites in the United States: Management review and update. *Am Pharm Physician* 2002, 65:1367–1374
71. BUHL R, JAFFE HA, HOLROYD KJ, WELLS FB, MASTRANGELI A, SALTINI C ET AL. Systemic glutathione deficiency in symptom-free HIV-seropositive individuals. *Lancet* 1989, ii:1294–1298
72. WHITCOMB DC, BLOCK GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994, 272:1845–1850
73. WRIGHT N, PRESCOTT LF. Potentiation by previous drug therapy of hepatotoxicity following paracetamol overdose. *Scott Med J* 1973, 18:56–58
74. SMITH JA, HINE ID, BECK P, SMITH JA, HINE ID, BECK P ET AL. Paracetamol toxicity: Is enzyme induction important? *Hum Exp Toxicol* 1986, 5:383–385
75. MINTON N, HENRY JA, FRANKEL RJ. Fatal paracetamol poisoning in an epileptic. *Hum Exp Toxicol* 1988, 7:33–34
76. WALLACE CI, DARGAN PI, JONES AL. Paracetamol overdose: An evidence based flow chart to guide management. *Emerg Med J* 2002, 19:202–205
77. NPIS. Management of acute paracetamol poisoning; guidelines agreed by the UK National Poisons Information Service 1998 (Supplied to Accident and Emergency Centres in the United Kingdom by the Paracetamol Information Centre in collaboration with the British Association for Accident and Emergency Medicine). NPIS, London, 1998
78. GREEN SL, DARGAN PI, JONES AL. Acute poisoning: Understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgrad Med J* 2005, 81:204–216

79. PRESCOTT LF. Paracetamol overdosage: Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs* 1983, 23:290–314
80. LIEBELT EL, FRANCIS PD, WOOLF AD. ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. *Ann Emerg Med* 1995, 26:195–201

*Corresponding author:*

A. Dona, 75 M. Asias street, GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: artedona@med.uoa.gr

