

Extrakorporální membránová oxygenace u pacienta s otravou tisem a escitalopramem

(Extracorporeal membrane oxygenation in a patient with yew and escitalopram intoxication)

Jan Štros, Rostislav Polášek, Jiří Seiner, Jiří Karásek

Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Liberec

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 10. 4. 2018

Přijat: 9. 7. 2018

Dostupný online: 23. 9. 2019

Klíčová slova:

Extrakorporální kardiopulmonální resuscitace

Otrava escitalopramem

Otrava tisem

Taxin B

VA-ECMO

SOUHRN

Intoxikace tisem je vzácný, život ohrožující stav. Pacienti často umírají na refrakterní kardiogenní šok nebo bezpulsovou komorovou tachykardii a fibrilaci komor, které nereagují na běžnou léčbu antiarytmiky a defibrilací. Za kardiotoxicitu tisu je primárně zodpovědný taxin B, blokátor kanálů pro sodík a vápník. Vzhledem k velikosti molekuly taxinu B je hemodialýza neúčinná. Specifická protilátka je v současné době nedostupná, s částečným efektem však lze použít protilátku FAB proti digoxinu. Těžké případy intoxikace mohou mít užitek ze zavedení venoarteriální extrakorporální membránové oxygenace (VA-ECMO). Prezентujeme případ 25letého pacienta s otravou tisem a escitalopramem v suiciálním pokusu. Byl přijat na urgentní příjem regionální nemocnice s kardiocentrem bez kardiocirurgické kliniky, s přítomným ECMO týmem. Časně po příjmu došlo k rozvoji bezpulsové komorové tachykardie a následně fibrilace komor nereagující na běžnou léčbu. Pacient byl napojen na VA-ECMO během probíhající resuscitace pomocí přístroje Lucas. Pacient přežil a byl z VA-ECMO úspěšně odpojen po čtyřech dnech s normalizovanou funkcí srdce a bez závažného poškození ledvin či jater. Naneštěstí byla po ukončení sedace o dva dny později diagnostikována smrt mozku a pacient byl zařazen do transplantčního programu. Smrt mozku přikládáme možné neadekvátní mechanické resuscitaci během transportu do katetrizační laboratoře.

VA-ECMO je důležitá modalita pro léčbu pacientů s intoxikacemi, přičemž časná indikace je zásadní.

© 2019, ČKS

ABSTRACT

Yew intoxication is an uncommon, life-threatening emergency. Patients frequently die due to refractory cardiac shock or pulseless ventricular tachycardia and ventricular fibrillation, both of which do not respond to classical treatment with antiarrhythmics and defibrillation. The cardiac toxicity is driven mainly by taxine B, both sodium and calcium channel blocker. Hemodialysis is ineffective, because of the large molecular size of taxine B. Specific antidote is currently not available, but digoxin-specific FAB antibodies can be used instead, with partial effect. Severe cases of intoxication can profit from initiation of veno-arterial extracorporeal membrane circulation (VA ECMO). We present a case of a 25-year-old patient with yew and escitalopram ingestion in a suicide attempt. He presented to the emergency department of a regional hospital with cardiology center without cardiosurgery clinic, but with VA ECMO team on site. Pulseless ventricular tachycardia and fibrillation unresponsive to usual treatment developed soon after presentation and the patient had to be placed on VA ECMO during ongoing cardiopulmonary resuscitation using Lucas CPR device. The patient survived and was successfully weaned off VA ECMO after 4 days with normalization of cardiac function and without severe liver or kidney dysfunction. Unfortunately, brain death was diagnosed after the discontinuation of sedation two days later and the patient entered the transplantation program as a donor. This probably happened due to inadequate mechanical resuscitation during transportation to the cathlab. VA ECMO is an important option for the treatment of intoxications, with early indication being crucial.

Keywords:

ECPR

Escitalopram intoxication

Taxine B

VA ECMO

Yew intoxication

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jan Štros, Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Husova 357/10, 460 63 Liberec,

e-mail: jan.stros@seznam.cz

DOI: 10.1016/j.jcrvasa.2018.08.003

Úvod

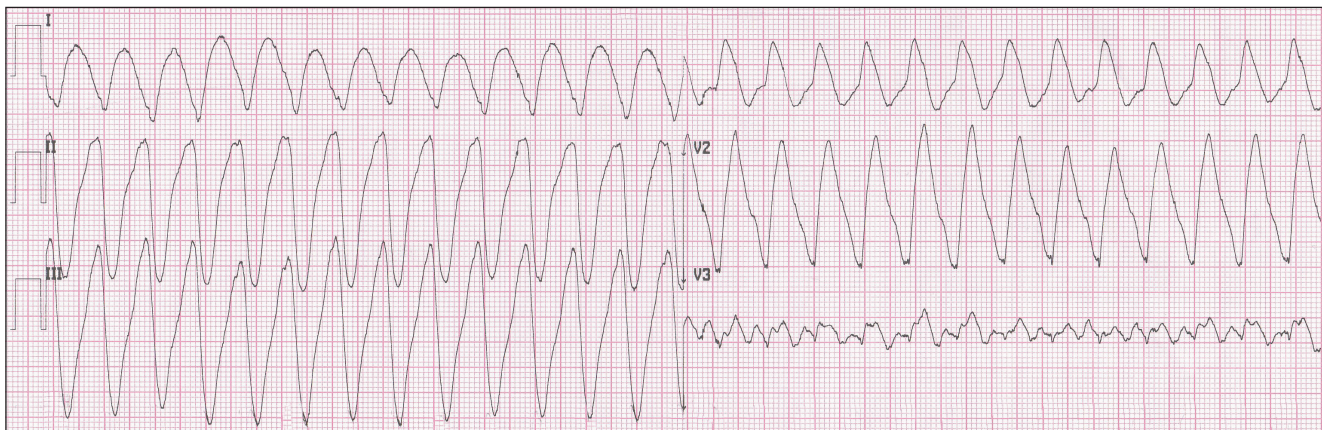
Taxus baccata (tis červený) je používán při sebevraždách již tisíce let.¹ Za jeho toxicitu je zodpovědný zejména srdeční glykosid taxin B.² Je to blokátor kanálů pro sodík i vápník³ a je přítomný ve velkém množství ve všech částech rostliny kromě dřeně plodu.⁴ Letální dávka je 0,6–1,3 gramu jehlic na kilogram tělesné hmotnosti.⁵ Intoxikace často vede k těžké bradykardii, komorové tachykardii, fibrilaci komor či k refrakternímu kardiogennímu šoku a nakonec k úmrtí.^{6–15} Neexistuje žádná specifická protilátka,³ ale často jsou používány protilátky FAB proti digoxinu (digiFAB), jelikož digoxin a taxin B mají podobnou chemickou strukturu i mechanismus účinku. Toto spojení je navíc podpořeno i tím, že pacienti s otravou taxinem B mají zvýšené hodnoty digoxinu v séru.⁷ Podání protilátek digiFAB může vést ke zkrácení komplexu QRS a celkovému zlepšení klinického stavu pacienta.^{7,10–12,14} Časté je i provedení výplachu žaludku a podání aktivovaného uhlí,^{8,10,14–17} nicméně je stále nejasné s jakým efektem. Antiarytmika jsou většinou bez efektu, snad s výjimkou vysokých dávek lidocainu.¹⁸ Venoarteriální extrakorporální membránová oxygenace (VA-ECMO) se jeví jako potenciálně život zachraňující modalita u těchto kriticky nemocných pacientů.^{11–15,19}

Escitalopram patří do skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), používaných

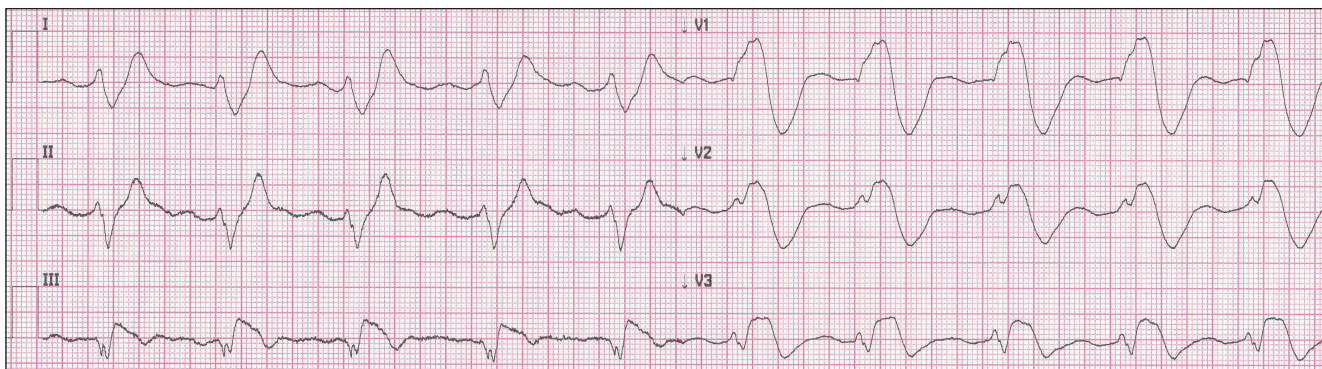
zejména v léčbě deprese a anxiety. Intoxikace SSRI jsou poměrně časté, ale jen vzácně fatální,²⁰ většinou po požití extrémně vysokých dávek nebo při současném užití dalších látek jako moclobemidu či lorazepamu.^{21–23} Nejobávanejší, ač vzácné komplikace požití SSRI jsou serotoninový syndrom a křečové stavy. Křeče jsou obzvláště časté při předávkování citalopramem,²⁴ ale zdají se být méně časté u intoxikace escitalopramem.²⁵ Předávkování escitalopramem může také způsobit sinusovou tachykardii²⁵ a prodloužení intervalu QTc, nicméně v literatuře nebyly dosud popsány případy torsades de pointes.^{26–29} Neexistuje specifická protilátka. Je doporučováno podávání aktivovaného uhlí, zejména v prvních 1–2 hodinách po požití.³⁰

Kazuistika

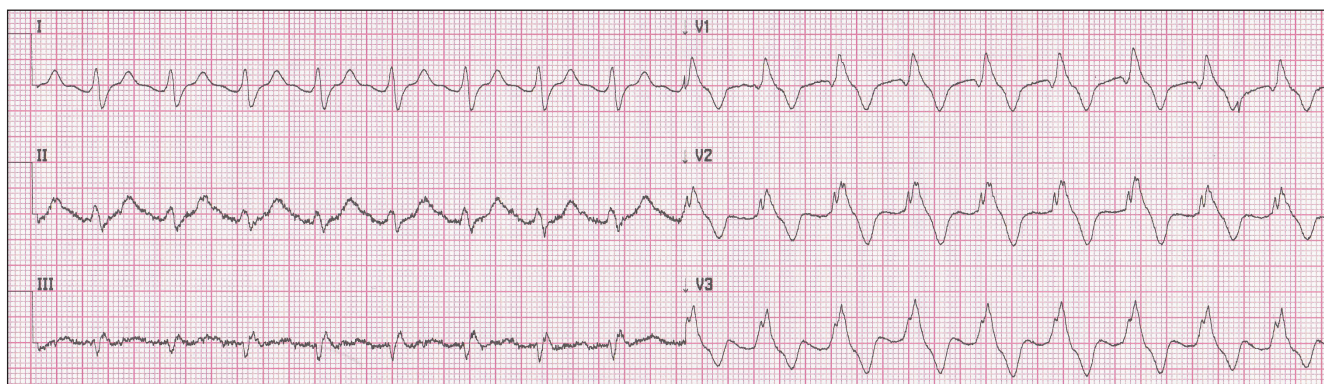
Pěťadvacetiletý pacient s anamnézou deprese léčené escitalopramem byl přijat na urgentní příjem pro synkopu a nauzeu (14.40). Byl při vědomí a hraničně hemodynamicky stabilní s krevním tlakem 107/79 mm Hg. Elektrokardiogram ukázal monomorfní tachykardii s velmi širokými komplexy QRS s frekvencí 160/min (obr. 1). Bylo podáno 12 mg adenosinu i.v. bez efektu (14.45). Amiodaron podán nebyl vzhledem k šířce komplexu QRS, která svědčila pro metabolický nebo toxický problém. Úvodní kapilární Astrup ukázal normální



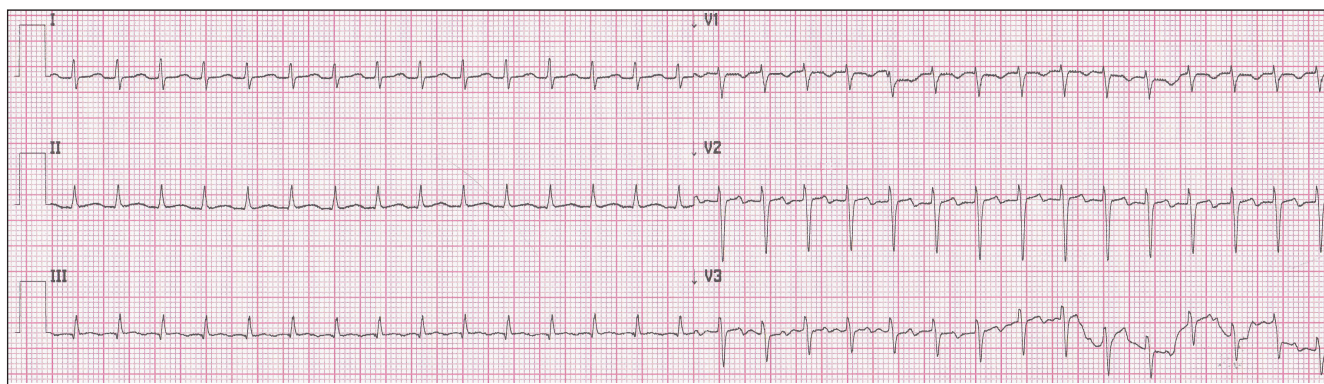
Obr. 1 – Tachykardie s velmi širokým komplexem QRS při příjmu



Obr. 2 – Rytmus s velmi širokým komplexem QRS po zahájení VA-ECMO



Obr. 3 – Spontánní zkrácení komplexu QRS (před podáním digiFAB)



Obr. 4 – Výrazná sinusová tachykardie při serotoninovém syndromu

pH, bikarbonát, parciální tlak oxidu uhličitého ($p\text{CO}_2$) a základní minerály. V této chvíli se podezření na intoxikaci výrazně zvýšilo a po dalším dotazování pacient nakonec přiznal užití 50 gramů jehličí z tisu a 250 miligramů escitalopramu při pokusu o sebevraždu před třemi hodinami. Jelikož se pacientův stav začal zhoršovat a následně ztratil vědomí, byla provedena neúspěšná elektrická kardioverze a následně zahájena kardiopulmonální resuscitace (15.00). Ihned byl aktivován ECMO tým a pacient byl intubován. Následovalo několik pokusů o defibrilaci s alternující fibrilací komor a bezpulsovou komorovou tachykardií s velmi širokým komplexem QRS. Další kompresi hrudníku zprostředkoval přístroj Lucas (15.05) a pacient byl převezen do katetrizací laboratoře (15.15). Do pravé femorální arterie byla zavedena 17F kanyla, do pravé femorální žíly byla zavedena 23F kanyla a byla zahájena extrakorporální cirkulace s iniciálním průtokem 4,5 l za minutu (15.49). Další defibrilace byla úspěšná s navozením rytmu s velmi širokým komplexem QRS (obr. 2) a intermitentní závažnou bradykardií. Byl zaveden transvenózní pacemaker přes levou femorální žílu. Následně byla pod ultrazvukovou kontrolou zavedena distální protekce pravé dolní končetiny. Opakovaně byl proveden výplach žaludku nazogastrickou sondou a podáno aktivované uhlí. Během následující hodiny se rytmus postupně změnil na sinusový a komplex QRS se zkrátil (obr. 3). Po konzultaci s toxikologickým centrem bylo aplikováno 80 mg protilátek digiFAB bez výrazné změny šířky komplexu QRS či hemodynamických parametrů. Komplex QRS se

velmi pomalu postupně zkracoval během následujících hodin a znormalizoval se během druhého dne. Změření hodnoty taxinu B v séru nebylo v naší laboratoři možné. Echokardiografické vyšetření prokázalo závažnou systolickou dysfunkci levé komory s difúzní hypokinezi a ejekční frakcí 30 %. Pravá komora byla také dilatovaná a dysfunkční. Během druhého dne hospitalizace se rozvinul distribuční šok a pacient vyžadoval masivní tekutinovou resuscitaci a vysoké dávky presorů k udržení dostatečné tkáňové perfuze. Třetí den hospitalizace se pacientův celkový stav poměrně promptně zlepšil a dávky presorů byly sníženy. Průběh byl zkomplikován rozvojem ischemie pravé dolní končetiny v ranních hodinách čtvrtého dne hospitalizace při zalomení přemostující hadice distální protekce s následným rozvojem tromboembolického uzávěru arteria tibialis posterior. Byla provedena angiografie s úspěšnou rekanalizací tepny. Pacient byl z VA-ECMO nekomplikovaně odpojen v odpoledních hodinách čtvrtého dne hospitalizace. Pátý den bylo nutné podání metoprololu a použití fyzikální hypotermie pro sinusovou tachykardii s horečkou, zřejmě při serotoninovém syndromu. Šestý den se pacientův stav zlepšil a byla ukončena sedace. Kontrolní echokardiogram ukázal normální funkci obou srdečních komor. Po ústupu analgosedace došlo u pacienta k rozvoji bilaterální mydriázy a kmenové reflexy byly negativní. Pacient zůstal v hlubokém kómatu. Neurologické vyšetření a angiografie mozku potvrdily smrt mozku a pacient byl po domluvě s rodinou zařazen do transplantačního programu.

Diskuse

Intoxikace tisem je vzhledem k jeho extrémní srdeční toxicitě často život ohrožující. Může vést k refrakterní komorové tachykardii a fibrilaci komor, které jsou rezistentní jak k elektroimpulzoterapii, tak k antiarytmické léčbě. Absence specifické protilátky dále zvyšuje letalitu této méně obvyklé intoxikace i vzhledem k tomu, že efekt protilátek digiFAB je nespolehlivý. Hemodialýza taxin B z oběhu neeliminuje,¹⁶ ale může být využita k léčbě doprovodného minerálového rozvratu.³¹ Veno-arteriální ECMO se zdá být nejlepší možností u těchto komplikovaných pacientů, jelikož následky intoxikace tisem jsou většinou zcela reverzibilní.

Dosud bylo publikováno pět kazuistik se zavedením VA-ECMO u pacientů s intoxikací tisem.^{11–15} Soumagne a spol. tuto strategii popsali v roce 2011 poprvé.¹⁵ Fakt, že všechny tyto kazuistiky vedly k neurologicky intaktnímu přežití pacientů, naznačuje možný podíl bias k vydávání jen pozitivních výsledků.³² Navíc žádná z těchto studií nepopsala významnou komplikaci související s ECMO.

Život ohrožující komplikace jsou však relativně časté, například významná infekce (30,4 %), významné krvácení (40,8 %) anebo nutnost hemodialýzy pro renální selhání (46 %).³³

V našem případě ani včasné napojení pacienta na VA-ECMO nevedlo k neurologicky intaktnímu přežití. Předpokládáme, že během transportu pacienta z urgentního příjmu do katetrizační laboratoře byla kardiopulmonální resuscitace přístrojem Lucas suboptimální, pravděpodobně kvůli špatnému napolohování pacienta a/nebo nepříznivé anatomii. Zakládáme toto přesvědčení na faktu, že k srdeční zástavě došlo před lékařským personálem s okamžitým zahájením resuscitace a pacient byl v katetrizační laboratoři ihned napojen na měření oxygenace mozku (INVOS), s uspokojivými hodnotami v obou hemisférách během celého následného průběhu hospitalizace. CT vyšetření mozku vyloučilo velké krvácení či lokalizovanou ischemii. Toxické efekty tisem na mozkovou tkáň nelze vyloučit, ačkoliv v literatuře bylo dosud popsáno jen kóma či křečové stavy. Serotoninový syndrom také může vést k mozkové smrti, snad mechanismem hypertermie.³⁴

Závěr

VA-ECMO je velmi efektivní modalita u mnoha různých intoxikací.¹⁹ Otrava tisem se zdá být vhodnou indikací. V této kazuistice jsme prezentovali příklad výhod, které přináší přítomnost ECMO týmu na pracovišti bez kardiokirurgického zázemí. Včasná konzultace pacientů intoxikovaných tisem s centrem s možností zavedení ECMO je nezbytná.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný potenciální konflikt zájmů nebyl autory sdělen.

Informovaný souhlas

Nemohl být podepsán vzhledem k pacientovu stavu.

Literatura

1. Wehner F, Gawatz O. Suicidal yew poisoning – from Caesar to today – or suicide instructions on the internet, Arch Kriminol 2003;211:19–26.
2. Parmar VS, Jha A, Bisht KS, et al. Constituents of the yew trees. Phytochemistry 1999;50:1267–1304.
3. Alloatti GC, Penna RC, Levi MP, et al. Effects of yew alkaloids and related compounds on guinea-pig isolated perfused heart and papillary muscle. Life Sc Volume 1996;58:845–854.
4. Graeme KA, Ruha AM, Tanen DA, et al. Hypertonic Sodium Bicarbonate for Taxus media-induced Cardiac Toxicity in Swine. Acad Emerg Med 2002;9:179–185.
5. Wilson CR, Sauer JM, Hooser SB. Taxines: a review of the mechanism and toxicity of yew (Taxus spp.) alkaloids. Toxicol 2001;39:175–185.
6. Van Ingen G, Visser R, Peltenburg H, et al. Sudden unexpected death due to Taxus poisoning. A report of five cases, with review of the literature. Forensic Sci Int 1992;56:81–87.
7. Willaert W, Claessens P, Vankelecom B, Vanderheyden M. Intoxication with taxus baccata: cardiac arrhythmias following yew leaves ingestion. Pacing Clin Electrophysiol 2002;25(4 Pt 1):511–512.
8. Piskač O, Stříbrný J, Rakovcová H, Malý M. Cardiotoxicity of yew, Cor Vasa 2015;57:e234–e238.
9. Kobusiak-Prokopowicz M, Marciniak A, Ślusarczyk S, et al. A suicide attempt by intoxication with Taxus baccata leaves and ultra-fast liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry, analysis of patient serum and different plant samples: case report. BMC Pharmacology & Toxicology 2016;17:41.
10. Cummins RO, Haulman J, Quan L, et al. Near-fatal yew berry intoxication treated with external cardiac pacing and digoxin-specific FAB antibody fragments. Ann Emerg Med 1990;19:38–43.
11. Farag M, Badowski D, Koschny R, et al. Extracorporeal life support and digoxin-specific Fab fragments for successful management of Taxus baccata intoxication with low output and ventricular arrhythmia. Am J Emerg Med 2017;35(12):1987.e3-1987.e7.
12. Thooft A, Goubella A, Fagnoul D, et al. Combination of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation and hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest due to Taxus intoxication. CJEM 2014;16:504–507.
13. Vardon Bounes F, Tardif E, Ruiz S, et al. Suicide attempt with self-made Taxus baccata leaf capsules: survival following the application of extracorporeal membrane oxygenation for ventricular arrhythmia and refractory cardiogenic shock. Clin Toxicol (Phila) 2017;55:925–928.
14. Baum C, Bohnen S, Sill B, et al. Prolonged resuscitation and cardiogenic shock after intoxication with European yew (Taxus baccata): Complete recovery after intermittent mechanical circulatory support. Int J Cardiol 2015;181:176–178.
15. Soumagne N, Chauvet S, Chatellier D, et al. Treatment of yew leaf intoxication with extracorporeal circulation. Am J Emerg Med 2011;29:354.e5–6.
16. Suchý T. Multiple organ failure induced by repeated yew intoxication. Intern Med Pro Prax 2015;17(4)
17. Perju-Dumbrava D, Morar S, Chiroban O, et al. Suicidal poisoning by ingestion of Taxus Baccata leaves. Case report and literature review. Rom J Leg Med 2013;21:115–118.
18. von Dach B, Streuli RA. [Lidocaine treatment of poisoning with yew needles (Taxus baccata L.)]. Schweiz Med Wochenschr 1988;118:1113–1116. [Article in German]
19. Masson R, Colas V, Parienti JJ, et al. A comparison of survival with and without extracorporeal life support treatment for severe poisoning due to drug intoxication. Resuscitation 2012;83:1413–1417.
20. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, et al. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2016;54:924–1109.
21. Cassens S, Nickel EA, Quintel M, Neumann P. [The serotonin syndrome. Fatal course of intoxication with citalopram and moclobemide]. Anaesthesist 2006;55:1189–1196. [Article in German]

22. Filter ER, Gorczynski L, Fernandes JR. Fatal intoxication with a selective serotonin reuptake inhibitor, lorazepam, and codeine. *Am J Forensic Med Pathol* 2007;28:361–363.
23. Barbey JT, Roose SP. SSRI safety in overdose. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 15):42–48.
24. Reichert C, Reichert P, Monnet-Tschudi F, et al. Seizures after single-agent overdose with pharmaceutical drugs: analysis of cases reported to a poison center. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52:629–634.
25. Yilmaz Z, Ceschi A, Rauber-Lüthy C, et al. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:207–212.
26. Barnett AK, Brush DE, Schroeder W. The pharmacology and toxicology of escitalopram. *Int J Med Toxicol* 2003;6:14.
27. Abstracts of the North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting. September 4–9, 2003. Chicago, Illinois, USA. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:641–770.
28. Scharko AM, Schumacher J. Prolonged QTc interval in a 14-year-old girl with escitalopram overdose. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:297–298.
29. Unterecker S, Warrings B, Deckert J, Pfuhlmann B. Correlation of QTc interval prolongation and serum level of citalopram after intoxication – a case report. *Pharmacopsychiatry* 2012;45:30–34.
30. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA; American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:61–87.
31. Dahlqvist M, Venzin R, König S, et al. Haemodialysis in *Taxus Baccata* poisoning: a case report. *QJM* 2012;105: 359–361.
32. Nissen T, Wynn R. The clinical case report: a review of its merits and limitations. *BMC Research Notes* 2014;7:264.
33. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg* 2014;97:610–616.
34. Slettedal JK, Nilssen DO, Magelssen M, et al. Brain pathology in fatal serotonin syndrome: presentation of two cases. *Neuropathology* 2011;31:265–270.