

A MAITT és az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégium Szerződéses Munkacsoportja  
\*Péterfy Sándor utcai Kórház, Budapest, Toxikológiai Osztály

## Mérgezés és gyógyszerhatás agyhalál-megállapítás során

Bobek I., Darvas K., Félegyházi Á., Futó J., Szentirmai Cs., Szentkereszty Z.,  
Rettegthy T., Zacher G.\*, Ökrös I.

Az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégium ajánlása

Az agytörzsi beékelődés észlelésekor a kezelőorvosnak, majd az agyhalál-megállapító bizottságnak ki kell zárnia az agyhalál megállapíthatóságát befolyásoló körülményeket, melyek egyike a tudatállapotot befolyásoló mérgezés vagy gyógyszerhatás.

E tényező kizárása – az egyértelmű intoxikációs eseteket kivéve – nem egyszerű. Nem tudható biztosan, hogy a kómát nem okozó mérgezés vagy gyógyszerhatás milyen mértékben befolyásolja a tudatállapotot, ez hogyan érvényesül az egyébként nyilvánvalóan agyhalál körüli állapotban, és a feltételezett hatás befolyásolja-e az agyhalál megállapíthatóságát?

Előbbiek különösen fontos kérdések azon esetekben, amikor – kiváltó vizsgálat híján – az agyhalál megállapítása csak klinikai vizsgálaton alapul. Az éles határvonalak megvonása azért is nehéz, mert a mérgek és gyógyszerek hatása az idő előre haladásával változik. Az állásfoglalást nehezíti, hogy a témakörnek alig van irodalma, és irányelvek sem állnak rendelkezésre.

### 1. Jogi és szakmai háttér

Magyarországon az agyhalottból szervátültetés céljából történő szervkivétel az 1997. évi CLIV. Törvény az Egészségügyről, ill. annak végrehajtási utasítása, a 18/1998. (XII.27.) EüM rendelet szabályozzák.

A jogszabály rögzíti az agyhalál megállapítás folyamatát, amelynek első lépése a kizáró tényezők vizsgálata: az agyhalál megállapítható, amennyiben

„Mérgezés, gyógyszerhatás, neuromuskuláris blokáddal okozott kóma kizárható”.

A megfogalmazás szakmailag pontatlan: a neuromuskuláris blokáddal kiváltott kóma nem értelmezhető, továbbá a mérgezés és gyógyszerhatás nem különíthető el egyértelműen – az extrém gyógyszerhatás tulajdonképpen mérgezés. Ugyanakkor más szempontból a szöveg akár egyértelmű lehetne: kizáró tényezőként a szerek által okozható kóma állapota szerepel, ami egyes mérgezések, ill. gyógyszerek vonatkozásában könnyen értelmezhető. Feltételezhető azonban, hogy – a pontatlan fogalmazás ellenére – a kizárás a kómát nem okozó mérgezés- és gyógyszerhatásokra is vonatkozik. Bár a terápiás dózisban

alkalmazott központi idegrendszert depresszánsok – amint az a mindennapi gyakorlatban is tapasztalható – valószínűleg nem befolyásolják az agytörzsi reflexek kiválthatóságán alapuló agyhalál-megállapítást, az utóbbi értelmezés a donációt és az agyhalál-megállapítást végzők jogi védelme érdekében elfogadható.

A magyar jogszabályok fentiekben túlmenő útmutatást nem tartalmaznak, és nem ad támpontot az irodalom sem. Jellemzően csak egyedi, legfeljebb néhány (2–10) esetet leíró közlemények jelentek meg, melyekben többnyire a vizsgálómódszerek eltérőek, és nincsenek kontrollált vizsgálatok sem. A kérdést felszínesen tárgyalják a szerkesztőségi kommentárok is, többnyire csak annyit javasolva, hogy „a gyógyszerhatást ki kell zárni” (1, 2, 3).

Ugyanakkor nem ismert olyan tanulmány vagy esetismertetés, amely egyértelműen kimondaná, hogy az agyhalál megállapításának folyamatát gyógyszerhatás befolyásolta volna.

További fontos probléma, hogy hiányosak az ismeretek az agyhalál körüli időszakban alkalmazott, az agyhalál-megállapítást elvben befolyásoló mérgek és gyógyszerek farmakokinetikájáról.

Egységes szakmai álláspont híján az egyes országok vagy intézmények saját eljárási protokollokat alkalmaznak, ezek azonban többnyire nem publikusak. Hasznos anyag az Amerikai Neurológiai Akadémia guideline-ja (1995) és a Harvard Egyetem Oktatási programja (2005) (1, 3, 5). További támpont lehet Wijdicks publikációja, melyben 32 ország agyhalál-megállapítási gyakorlatát tekintette át, igaz, csak érinti a mérgezés és gyógyszerhatás kérdését (4).

Fentieket figyelembe véve az agyhalál megállapításának folyamatában, ill. a mérgezés- és gyógyszerhatás kizárásában különösen fontos az orvosi megítélés („clinical judgement”). Ebben segít az, hogy a beékelődést megelőzően a beteg hosszabb – rövidebb időn át az adott osztályon kezelték, így a kezelő orvos ismeri a kórlefolyást. Másrészt az agytörzsi beékelődés mással össze nem téveszthető folyamat: nem váratlanul következik be, egy folyamat végső következménye, melynek a kórlefolyás alatt megismert oka van.

Ezzel együtt az agyhalál megállapítása során, annak minden pontján – így a mérge- és gyógyszerhatás kérdésében is – a lehető legteljesebb körülményekkel kell eljárni.

## 2. Mérgezések

Nyilvánvaló, hogy az agyhalál megállapíthatóságát a központi idegrendszer működését, és így a neurológiai vizsgálatot is befolyásoló akut toxikológiai események kizárják. Az akut szakasz lezajlása után azonban az agyhalál megállapítása lehetséges.

### 2.1. A toxikológiai szérumszint vizsgálatok az akut szakaszban segítségnyújtást nyújthatnak:

A jelenleg hozzáférhető toxikológiai vizsgálatok:

- alkohol
- barbiturátok
- antiepileptikumok
- benzodiazepinek
- antihisztaminikumok
- antidepresszánsok
- antipszichotikumok
- egyes stimulánsok: amfetamin, analgetikumok, narkotikumok
- egyes cardiovascularis gyógyszerek.

Fenti vizsgálatok azonban nem vagy nem folyamatosan hozzáférhetőek az egyes intézményekben.

### 2.2. Mérgezések, amelyekre vannak adatok és útmutatások

- Triciklikus antidepresszáns túladagolással kapcsolatban jelent meg néhány közlemény, amelyek kiemelik, hogy a mérgezéses állapot és az agyhalál tüneteinek egyéb azonossága mellett a pupilla fényreakciója még súlyos mérgezésben is megmarad (8).
- Etilalkohol- vagy metilalkohol-mérgezés súlyos, agyhalott állapottal megegyező tünetekkel járhat. A gyakorlatban az ilyen típusú mérgezések ritkán okoznak problémát: a kivizsgálás és az agyhalál-megállapítás folyamata többnyire közel 24 órát vesz igénybe, ezidő alatt, megfelelő keringés és normotermia mellett az alkoholok lebomlása és kiürülése valószínű.
- Szénmonoxid mérgezés esetén carboxi-hemoglobin vizsgálat ismételt elvégzése szükséges. Amennyiben az a toxikus szint alá esik, az agyhalál megállapítható.

### 2.3. Súlyos sav-bázis eltérés

Tekintettel arra, hogy metabolikus eltérés által okozott kóma is az agyhalál-megállapítás kizáró tényezője, nem korrigálható súlyos sav-bázis eltérés esetén az agyhalál nem állapítható meg (6,7).

Jelentős metabolikus acidózist okozó mérgezések:

- acetaminofen, alkohol, metilalkohol, etilén-glykol, szalicilátok, kokain, cianid, strichnin, papaverin, izonid

### 2.4. Mérgezéses esetekben javasolt eljárás

- Amennyiben mérgezés lehetősége nem merül fel, toxikológiai vizsgálat nem szükséges.
- Akut gyógyszeres intoxikáció esetén – amennyiben a gyógyszer ismert és annak szintje meghatározható – akkreditált laboratóriumban végzett toxikológiai vizsgálat szükséges. Az agyhalál kimondható, ha a vizsgálat terápiás szint alatti értéket mutat.
- Amennyiben intoxikáció gyanúja fennáll, ill. bizonyított, de a szer vérszintje nem határozható meg vagy nincs lehetőség a vizsgálat elvégzésére, legkevesebb 48 óra kivárási idő kell. Ezidő alatt 4 óránként vizsgálni kell az agyhalál tüneteit. A kivárási idő leteltével a kiváltó vizsgálatok valamelyikének végzése célszerűbb (az irodalom az angiográfiát preferálja), de megfelelő a jogszabály által előírt megfigyelési idő alkalmazása is: elsődleges agyhalál esetén újabb 12 óra, másodlagos agyhalál eseteiben azonban újabb 72 óra (ezen idő alatt azonban az átlátszó szervek már károsodhatnak)
- Akut gyógyszerintoxikáció eseteiben antidotum (pl. naloxon, flumazenil) alkalmazható, az antidotum adása után azonnal vizsgálandók az agyhalál tüneire. Tekintettel arra, hogy az antidotumok hatástartama rövidebb lehet, mint az antagonistált gyógyszereké, minden észlelés, ill. az agyhalál kinyilvánítása előtt újabb dózis adása szükséges.

## 3. Neuromuszkuláris blokádnak

Neurotraumatológiai betegek kezelésekor, az agy nyomás csökkentése céljából analgeszedáció mellett neuromuszkuláris blokádot is alkalmaznak. A neuromuszkuláris blokádnak az agyhalál megállapítása során a mozgásválasz gátlása révén teszi lehetetlenné a vizsgálat értékelését. Ezen esetekben perifériás idegstimulátorral kell ellenőrizni a neuromuszkuláris junction állapotát: amennyiben a train-of-four arány 0,90 feletti, az agyhalál-megállapítás elvégezhető (3). Amennyiben előbbi kritérium nem teljesül vagy perifériás idegstimulátor nem áll rendelkezésre, minden vizsgálat előtt terápiás dózisu antidotum adása szükséges. Az anticholinerg szerek ugyan a központi idegrendszert kismértékben deprimálják, azonban a reflexív motoros komponensének helyreállítása után az agytörzsi reflexek elvileg kiválthatóvá válnak. Bridion vonatkozásában adatok még nem állnak rendelkezésre.

#### 4. Gyógyszerhatás

Az intenzív terápia részeként, elsősorban neurotraumatológiai betegek ópiátok- és benzodiazepinek különféle kombinációival végzett analgosedáció alatt állnak. Ugyancsak gyakori antikonvulzív szerek és barbiturát kóma alkalmazása. Kérdéses, hogy előbbi szerek, terápiás dózisban milyen mértékben befolyásolják a tudatállapotot, és különösen az, hogy mennyiben befolyásolják az agyhalál megállapíthatóságát.

##### 4.1. Kétségek és adatok a gyógyszerhatás megítéléséhez

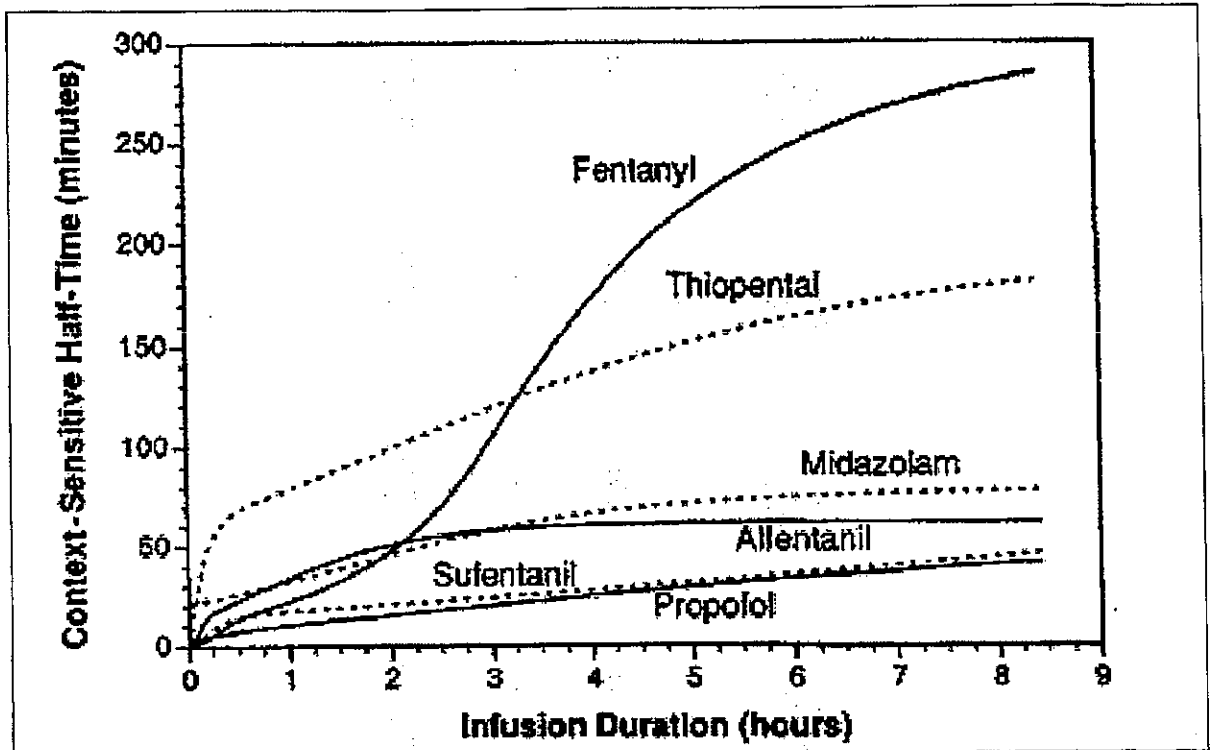
- Nincsenek kellő ismeretek a gyógyszerek farmakokinetikájáról és agyi koncentrációjáról agyhalott állapotban (4).
- Agytörzsi beékelődéskor, az agyi keringés megszűnéskor az agyban visszamaradnak-e egyes gyógyszerek vagy metabolitjaik, és, ha igen, van-e ennek gyakorlati jelentősége?
- Az agy mely részeiben és hogyan történik előbbi?
- A gyógyszerek aktív metabolitjai milyen hatással bírnak a neurológiai vizsgálatra?

- Milyen a gyógyszerek kinetikája agyhalott állapotban, különösen a máj és vese esetlegesen károsodott perfúziója, diabetes insipidus vagy hypothermia esetén?
- Egy gyógyszer plazmakoncentrációja többnyire nem azonos az agyi koncentrációval, emellett nem egyenletes a gyógyszerek eloszlása az agy különböző területein. Egy agyhalotton végzett vizsgálat azt mutatta, hogy az agyi véráramlás elsőként az occipitalis és a parietális régióban károsodik, majd később a kisagyban és az agytörzsben, ezért a korábban beadott gyógyszerek nagyobb koncentrációban voltak kimutathatók az agytörzsben és a kisagyban (9).
- Az ismertebb eliminációs félidők fiziológias keringési viszonyokra, megtartott szervműködésekre vonatkoznak (1. sz. táblázat), azonban a különböző tankönyvek adatai még ilyen körülmények között is nagy szórást mutatnak. Agyhalottokról ilyen adatok nincsenek, így azok csak becsülhetők.

1. táblázat

Intenzív osztályon használt analgetikumok és szedatívumok eliminációs ( $T_{1/2\beta}$ ) felezési ideje (a gyógyszer szintek újszülötteknél 1 hónapos életkor után használhatók).

Gyógyszertani név	Készítmény-név	Terápiás gyógyszer szint	Eliminációs félidő ( $T_{1/2\beta}$ )
carbamazepine	Carbamazepin Neurotop Tegretol Stazepine Timonil	4–12 ug/ml	25–65 óra
valproát sav	Convulex Depakine	50–100 ug/ml	9–16 óra
phenytoin	Diphedan Epanutin	10–20 ug/ml	22 (7–42) óra
barbiturát	Thiopental	±	
diazepam			20–40 óra
morfin			2–4 óra
fentanil			4–5 óra
alfentanil			max. 111 perc
sufentanil			max. 577 perc
meperidin (pethidin)	Dolargan		3–4 óra
midazolam	Dormicum		1,8–2,5 óra
propofol			30–60 perc
ketamin	Calypsol		2,2–2,5 óra



1.sz. ábra: Egyes hatóanyagok context-sensitive eliminációs félideje (11)

- Gyakori az opiát és/vagy benzodiazepin folyamatos, infúziós adagolása, ilyenkor a „context sensitive half time” (infúziós adagolás hosszától függ felezési idő) érvényesül. Az infúzió leállítását követően a plazma gyógyszer szintjének feleződéséhez szükséges idő részben függ az infúziós kezelés időtartamától és a gyógyszer eloszlástól-metabolizmusától is (1. sz. ábra). Azonban az infúzió időtartama és a felezési idő közötti összefüggés csak – szerenként változóan – néhány óráig áll fenn, 12 órát meghaladó adagolásnál valószínűleg nem várható jelentős változás. Megjegyzendő, hogy ezen adatok sem agyhalott keringésére vonatkoznak (11). További probléma, hogy nincs adat az aktív metabolitokkal rendelkező gyógyszerek infúziós felezési idejére (10).
  - Kevés lehetőség van gyógyszer szintek laboratóriumi meghatározására.
  - A hypothermia a gyógyszerhatást kifejezetten megnyújtja.
- 4.2. Feltételezett gyógyszerhatás esetén javasolt eljárás**
- Amennyiben agytörzsi beékelődés várható, tartózkodjunk a hosszú felezési idejű gyógyszerek alkalmazásától.
  - Gyógyszer szint meghatározáshoz a hypothermiás beteg hőmérsékletét már a vérminta vételének időpontjára rendezni kell, különösen opio-
- idok, barbiturátok, benzodiazepinek, fenotiazinok, triciklikus antidepresszánsok, lítium használatakor.
  - Tartós kezelés során az alkalmazott szedat-analgetikumot a context sensitív félidő figyelembevételével válasszuk meg.
  - Az alkalmazott analgo-szedatívumok reziduális hatásának mérlegelésekor a kezelő orvos klinikai megítélése nem kerülhető meg, az alábbiak figyelembevételével:
    - A kórlefolyás
    - Az agyhalál közeli állapot oka
    - Az alkalmazott gyógyszer dózisa szignifikáns volt-e (mennyiség, szedációs vagy hypnotikus dózis, nagyobb, esetleg nem szokásos dózisok), ill. befolyásolhatja-e az agyhalál megállapíthatóságát
    - az utolsó dózis, ill. a folyamatos adagolás leállításának időpontja
    - Antidotum alkalmazása
    - A kezelőorvos minden körülményt mérlegelve dönt az antidotum adásáról
    - Naloxon, flumazenil alkalmazható, azonban az alkalmazás idejére, a dózissal vonatkozóan nincs egységes ajánlás
    - Mivel az antidotumok hatástartama rövidebb, mint a gyógyszereké, az agyhalál tüneteinek 4 óránkénti észlelése és az agyhalál kimondása előtt újabb dózis antidotumot kell adni
    - Gyógyszer szint meghatározás

- Klinikai megítélés alapján kell eldönteni, hogy szükséges-e gyógyszer-szint meghatározása.
- Gyógyszer-szint meghatározást követően az agyhalál megállapítható, amennyiben a gyógyszer-szint a terápiás küszöb alatt van (1. sz. táblázat).
- Amennyiben gyógyszer-szint meghatározása nem lehetséges, vagy az adott intézményben nincs lehetőség a meghatározásra, kivárási idő szükséges.
- Kivárási idő meghatározása
- Infúziós gyógyszerelés esetén az context sensitiv felezési idő irányadó (1. sz. ábra). Az infúziós felezési idő letelte után az agyhalál tüneteinek vizsgálata elvégezhető. Ezt követően vagy kiváltó vizsgálatot végzünk, vagy az életkor, ill. az agyhalál oka szerinti megfigyelési időt alkalmazzuk
- Amennyiben a beteg egyszeri szignifikáns gyógyszer-dózist kapott, és a gyógyszer-szint meghatározása nem lehetséges, az agyhalál diagnózisa akkor mondható ki, ha
  - a félelet idő legkevesebb 4-szeres ideje letelt, és
  - nem kell számolni a gyógyszerek metabolizálódásának és eliminációjának zavarával (vese- és májműködési zavar, interakciók).
- Bármely gyógyszer szignifikáns dózisa esetén 48 óra várakozást követően elvégezhető valamelyik kiváltó vizsgálat (az irodalom az angiográfiát preferálja).
- Eljárás barbiturát kóma alkalmazáskor
- A módszer a traumás agysérültek kezelésének fontos része.
- Kvalitatív kimutatás esetén értelemszerűen csak negatív vizsgálati lelet fogadható el.
- Kvantitatív meghatározás esetén az agyhalál az Amerikai Neurológiai Akadémia állásfoglalása szerinti megengedőbb, <5 ug/ml szint esetén állapítható meg az agyhalál (1,3,5).
- Gyógyszer-szint meghatározás hiányában, hipnotikus dózisban alkalmazott barbiturát (<2 g/nap) esetén 12 órás kivárási idő szükséges, ennél nagyobb dózis esetén az eliminációs félidő 4-szeresét javasolt kivárni. A kivárási idő letelével kiváltó vizsgálat végzése előnyös.

## Irodalom:

1. Practice parameters for determining brain death in adults (Summary Statement). Report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1995; 45: 1012-4
2. Bell D, Moss E: Brainstem death testing in the UK - Time for reappraisal. *Br J Anaesth* 2004; 92: 633-40.
3. Revised & Approved by: Department of Neurology, Critical Care Committee (3/05) Approved By: Clinical Policy and Records Committee (5/05) Approved: Medical Policy Committee (6/15/05) MHG [http://neuro-oas.mgh.harvard.edu/stopstroke/brain death.htm](http://neuro-oas.mgh.harvard.edu/stopstroke/brain%20death.htm)
4. Wijidicks EF: The diagnosis of brain death. *NEJM* 2001; 344: 1215-21
5. American Academy of Neurology Guidelines: <http://www.brain-death.org/clinical.htm>
6. Jones AL, Simpson KJ: Drug abusers and poisoned patients: a potential source of organs for transplantation? From the Scottish Poisons Information Bureau and Scottish Liver Transplant Unit, Royal Infirmary of Edinburgh NHS Trust, Edinburgh, UK. *QJ Med* 1998; 91: 589-92
7. Kawasaki H, Hatakeyama I, Maruko T et al: Drugs in emergency medicine and brain death diagnosis. *J Jap Assoc Acute Med* 2002; 13: 133-43
8. Kennedy MC, Moran JL, Fearnside M et al: Drugs and brain death. *Med J Aust* 1996; 165: 394-8
9. Meinitzer A, Zink M, Marz W, Baumgartner A, Halwachs-Baumann G: Midazolam and its metabolites in brain death diagnosis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 517-26
10. Narami J, Kelko K, Tohru I et al: Distribution of drugs in various tissues in brain dead man. *Forensic Science International* 1997; 90: 103-9
11. Hughes MA, Peter SA, Glass MB et al: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Clin Invest Anesth* 1992; 76: 334-41

Szervdonációs Munkacsoport, 2009.

Elfogadva az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégium által 2010. január 22.