

ქურდაძე ე. ლობჯანიძე ნ. კობიძე თ. ჭავჭავანიძე ნ. თოფურია დ.

კოლხიცილით მწვავე მოწამვლის შემთხვევა საქართველოში

თსსუ, კლინიკური ტოქსიკოლოგიის მიმართულება; კ.ერისთავის სახ. ექსპერიმენტული და კლინიკური ქირურგიის ეროვნული ცენტრი

კოლხიცილით მწვავე მოწამვლა საკმაოდ იშვიათი პათოლოგიაა და საქართველოში დღემდე არ არის აღწერილი.

კოლხიცილი (C 22 H 25 NO) პრეპარატია, რომელიც გამოიყენება პოდაგრის, ამილოიდოზის, ფლებიტების, სკლეროდერმიის, ქონდროკალცინოზის, პოდაგრული ართრიტის, პერიოდული დაავადების სამკურნალოდ. გამოიყენებოდა ოტორინოლარინგოლოგიურ და სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში, ანთებითი პროცესების მკურნალობისათვის.

კოლხიცილის მოქმედების პრინციპი დამყარებულია შარდმჟავას მარილების მიკროკრისტალების ფაგოციტოზზე, ანთების კერაში ლეიკოციტების მიგრაციის სიჩქარის შემცირებაზე. აქვს ანალგეზიური მოქმედება და ანტიმიტოზური აქტივობა. ეს მოქმედება ვრცელდება ძვლის ტვინზეც და პანციტოპენიის სახით გამოვლინდება.

კოლხიცილი თრგუნავს ლეიკო - და ლიმფოპოეზს, ამცირებს ლეიკოციტების მიერ გლუკოზის უტილიზაციას, ახდენს ნეიტროფილების ლიზოსომების მემბრანის სტაბილიზაციას, აბრკოლებს ამილოიდური ფიბრილების წარმოქმნას, არღვევს ნერვ-კუნთოვან გადაცემას, თრგუნავს სუნთქვის ცენტრს, ასტიმულირებს კუჭნაწლავის ტრაქტის ფუნქციებს, იწვევს ვაზოსპაზმს და ჰიპერტენზიას, ჰიპოთერმიას.

კოლხიცილის შეიცავს მცენარე Colchicinum autumnale, რომელიც ცნობილია “მცენარეული დარიშხანის” სახელით. მისი ყვავილები და თესლი მდიდარია შხამით, რომლის აქტივობა იზრდება სექტემბეროქტომბერში. შხამი სწრაფად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან და დაახლოებით 60 წუთის შემდეგ აღწევს მაქსიმალურ კონცენტრაციას სისხლის პლაზმაში. შეწოვის შემდეგ გარდაიქმნება ოქსიკოლხიცილად. ძირითადად ღვიძლში მეტაბოლიზდება. მეტაბოლიტები გამოიდევენებიან ნაღველთან ერთად ენტეროჰეპატური წრებრუნვით. ორგანიზმიდან გამოიყოფა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტით (80-90%), და თირკმელებით (10-20%), მაგრამ ეს ხდება ძალზე ნელა, რაც ზრდის კუმულაციის საშიშროებას.

კოლხიცილის ზედოზირება საკმაოდ მძიმედ მიმდინარეობს და მაღალი ლეტალობა აქვს. პოლიორგანული უკმარისობა ვითარდება 48 სთ-ში, სეფსისი მე-3 - მე-7 დღეს.

განხილვისათვის წარმოგიდგინებ შემთხვევას ჩვენი პრაქტიკიდან. 17 წლის გოგონა ა. გ. (ისტ. = 8810) 31.08.2014წ. გადმოყვანილი იქნა ჩვენს კლინიკაში კატასტროფის ბრიგადის მიერ რაიონული საავადმყოფოდან დიაგნოზით: სხვა დაუზუსტებელი სამკურნალწამლო საშუალებების, მედიკამენტების (კოლხიცილი) ტოქსიკური ეფექტი, სუიციდის მცდელობა. ავადმყოფს ნერვული სტრესის ფონზე,

სუციდის მიზნით, მიღებული ჰქონდა 32 აბი კოლხიცინი (1 მგ-იანი), რამაც შეადგინა 0.7მგ/კგ წონაზე (ლეტალური დოზაა 0.8მგ/კგ-ზე >).

ავადმყოფი მიყვანილ იქნა რაიონულ საავადმყოფოში, სადაც გაეწია შესაბამისი პირველადი დახმარება და იმავე დღეს, შემდგომი სპეციალიზირებული მკურნალობისათვის, გადმოყვანილი იქნა ჩვენს კლინიკაში. აღენიშნებოდა თანმხლები დაავადება ჰემორაგიული ვასკულიტი. დაავადებულია რამოდენიმე წელია, მკურნალობს რევმატოლოგთან დიაგნოზით: ნეკროზული ვასკულოპათია, ჰემორაგიული ლეიკოციტოკლასტური ვასკულიტი, კანის ფორმა.

ავადმყოფი, ზოგადი მდგომარეობის სიმძიმისა და მოსალოდნელი გართულებების მაღალი რისკის გამო, მოთავსდა ტოქსიკოლოგიური დეპარტამენტის ინტენსიური თერაპიის პალატაში, სადაც ჩაუტარდა ენტეროსორბცია, დაეწყო შესაბამისი მკურნალობა: ინფუზიური თერაპია, გასტროპროტექცია, ჰეპატოპროტექცია, ჰორმონოთერაპია, მიმდინარეობდა ელექტროლიტური ბალანსის კორექცია, სედაციური თერაპია. ჩატარებული მკურნალობის მიუხედავად ავადმყოფის მდგომარეობა დინამიკაში დამძიმდა, გამოიხატა სუნთქვის მწვავე უკმარისობა და შემდგომი მკურნალობისათვის გადაყვანილ იქნა კრიტიკული მედიცინის დეპარტამენტში.

ინტოქსიკაციის IV დღეს, სათანადო კვლევის საფუძველზე, დადგინდა ჰემოპერიტონიუმის დიაგნოზი, ჩატარდა ოპერაციული ჩარევა: ზედაშუა ლაპარატომია, მუცლის ღრუში 2ლ-მდე სისხლი და კოლტები. სისხლდენის წყაროს წარმოადგენდა ღვიძლის 6-7 სეგმენტის არეში არსებული 3 მცირე ზომის (3-4მმ) ნახეთქი, საიდანაც აღინიშნებოდა აქტიური სისხლდენა. დამატებითი რევიზიით ვერიფიცირებული იქნა მრავლობითი მცირე ზომის სისხლჩაქცევები წვრილი ნაწლავის მთელ სიგრძეზე. ავადმყოფი პოსტოპერაციულ პერიოდში იმყოფებოდა ფილტვების ხელოვნურ ვენტილაციაზე და ინოტროპულ მხარდაჭერაზე.

ექსკოპიური კვლევით დადგინდა სითხის არსებობა ორივე პლევრის ღრუში. პუნქციით მიღებული იქნა ჰემორაგიული გენეზის პუნქტატი მარჯვენა და მარცხენა პლევრის ღრუდან, 400მლ - 400 მლ.

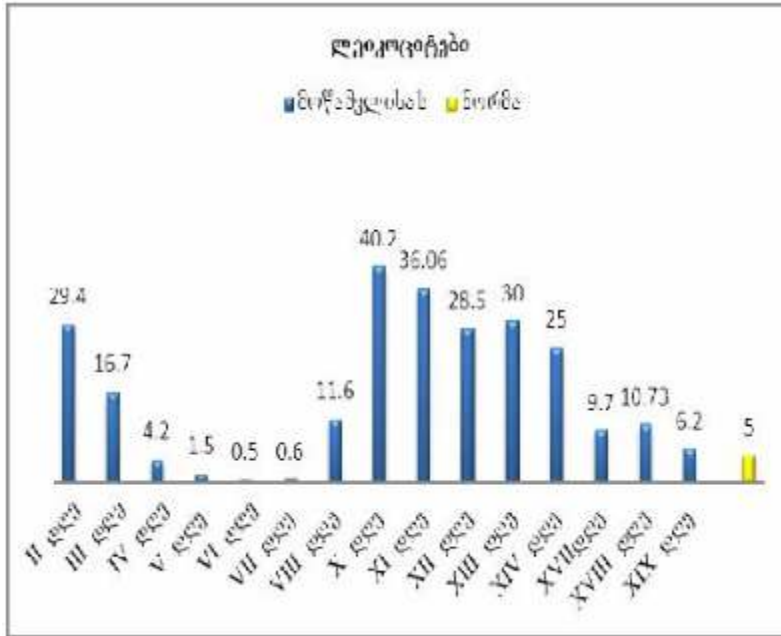
პოსტოპერაციულ პერიოდში ავადმყოფს უტარდებოდა ფილტვების ხელოვნური ვენტილაცია, კარდიომონიტორული მეთვალყურეობა, ანტიბიოტიკოთერაპია ფტორქინოლონების ჯგუფით (სადღეღამისო დოზა 400მგ დღე-ღამეში), ბეტა-ლაქტამური ანტიბიოტიკი 3გ. დღეღამეში, რომლებიც მოგვიანებით შეიცვალა კაბაპენემების ჯგუფით (3გ დღეღამეში) და გლიკოპეპტიდური ჯგუფის (2გ დღეღამეში) ანტიბიოტიკებით; ჰორმონოთერაპია, მკურნალობა პროტინაზას ინჰიბიტორებით და ანტიკოაგულაციური საშუალებებით, რომელთა სადღეღამისო დოზა იცვლებოდა ლაბორატორიული მაჩვენებლების მიხედვით. ინტოქსიკაციის VI დღეს ავადმყოფის ზოგადი მდგომარეობა კრიტიკული იყო. მიზეზი - სისხლძარღვში და შედედების სინდრომის და მოზრდილთა რესპირაციული დისტრეს სინდრომის განვითარება (სქემა =1).

მკურნალობაში გამოყენებულ იქნა ჰომოპოეზის მასტიმულირებელი საშუალება ტევაგრასტიმი ერთჯერადად (600 მგ).



სქემა = 1 ავადმყოფი ა. გ. , თრომბოციტების ცვლილების დინამიკა მკურნალობის პერიოდში

ჩატარებული ინტენსიური თერაპიის შედეგად განვითარდა დადებითი დინამიკა, მოიხსნა ვაზოპრესორული მხარდაჭერა. ავადმყოფი ექსტუბირებული იქნა ინტოქსიკაციის XIII დღეს. XVI დღეს გადაყვანილი იქნა ტოქსიკოლოგიური დეპარტამენტის ინტენსიურ პალატაში შემდგომი მკურნალობისათვის. გაგრძელდა კარდიომონიტორინგი, ოქსიგენოთერაპია, დეტოქსიკაციური მკურნალობა. ავადმყოფის სამკურნალოდ გამოყენებული იქნა 24 დოზა თრომბოციტების და 60 დოზა აგპ, რაც, ჩვენი აზრით, ავადმყოფის გამოჯანმრთელების ძირითადი საშუალება გახდა. ქვემოთ მოცემულია ლეიკოციტების რაოდენობრივი ცვლილებების გრაფიკი, რომელიც თვალნათლივ ასახავს სისხლმზადი ორგანოს მძიმე დაზიანებას. როგორც სქემაზეა წარმოდგენილი ძირითადი პრობლემები V, VI, VII დღეს ვლინდება (იხ. სქემა. =2).



სქემა = 2 ავდემოფი ა.გ. ლეიკოციტების რაოდენობრივი ცვლილება მკურნალობის პერიოდში.

ავდემოფს VII-VIII დღეს დაეწყო აქტიური თმისცვენა, რომელიც XVI დღისთვის სრული ალოპეციით გამოვლინდა (იხ. სურ. 1, 2).



სურათი 1
ალოპეციის VII-VIII დღე



სურათი 2. ალოპეციის XVI დღე

ავადმყოფი XXდღეს გაეწერა კლინიკიდან და გადაყვანილი იქნა ამბულატორიულ მკურნალობაზე.

გაწერის დიაგნოზი: მოშხამვა სამკურნალწამლო საშუალებებით, რომლებიც მოქმედებენ შარდმჟავას მეტაბოლიზმზე; ჰემოპერიტონიუმი, ღვიძლის მრავლობითი ნახეთქი ჭრილობა სისხლდენით, დისემინირებული სისხლძარღვშიდა შედედება (დეფიბრინაციული სინდრომი); სეფსისი, სუნთქვის მწვავე უკმარისობა; მოზრდილთა რესპირაციული დისტრეს სინდრომი; ორმხრივი ჰემოთორაქსი, ტოქსიკური ენცეფალოპათია; თავის ტვინის შეშუპება, ნეკროზული ვასკულოპათია, ჰემორაგიული ვასკულიტი (ლეიკოცისტოკლასტური ვასკულიტი) კანის ფორმა.

სადღეისოდ მისი მდგომარეობა შეიძლება ჩაითვალოს დამაკმაყოფილებლად. აღსანიშნავია, რომ კლინიკიდან გაწერის შემდგომ -10 დღეში გოგონას დაეწყო თმის ზრდა (იხ. სურ. 3).



სურათი 3. მკურნალობის შემდგომი პერიოდი

საგულისხმოა, რომ ქართულენოვან ლიტერატურაში არ არის აღწერილი კოლხიციინით მოწამვლის შემთხვევა.

კოლხიციინით მოწამვლის ჩვენს მიერ აღწერილი შემთხვევა გამოირჩევა გართულებათა მრავალფეროვნებით და მიგვითითებს, რომ შესაბამისი ადექვატური მკურნალობის ფონზე პროცესი შექცევადია და სრული გამოჯანმრთელებით მთავრდება.

ანტიტოქსიკური შრატის (კოლხიციინ სპეციფიკური ანტისხეულები) კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვამდე შხამის ექსკრეციის ოპტიმალურ საშუალებად უნდა ჩაითვალოს ა.გ.პ. ინფუზია, რადგან შხამი, შეწოვის შემდგომ, სწორედ პლაზმის ცილის 50%-ს უკავშირდება.

ამასთან, აუცილებლად გასათვალისწინებელია კოლხიციინის სხვა მედიკამენტებთან ურთიერთობა.

კოლხიციინი ითვლება P-გლიკოპროტეინის და ციტოქრომ P-450 სუბსტრატად. შესაბამისად, ზემოხსენებული ფერმენტების ინჰიბიტორებს გააჩნიათ უნარი გაზარდონ კოლხიციინის კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში, რაც ხელს უწყობს ტოქსიკურობის ზრდას. შესაბამისად, ალკალოიდის ეს თვისება გათვალისწინებული იქნა მკურნალობის პროცესში და მაქსიმალურად შეიზღუდა იმ პრეპარატთა გამოყენება, რომლებიც ზემოხსენებული ფერმენტების ინჰიბიტორებს წარმოადგენს.

ლიტერატურაში აღწერილია სიცოცხლისათვის საშიში და ლეტალობით დამთავრებული შემთხვევები კოლხიციინის მიღების პარალელურად

კლარიტრომიცინის, ერითრომიცინის, ციკლოსპორინის, კალციუმის არხების ბლოკატორების, კერძოდ, ვერაპამილის და დილთიაზემის გამოყენების დროს.

თიაზიდური დიურეტიკების გამოყენებისას შესაძლოა სისხლის პლაზმაში გაიზარდოს შარდოვანას დონე, რაც კოლხიციინის აქტიურობას ამცირებს. როგორც დამტკიცდა, კოლხიციინი ამცირებს ვიტამინ B -ის შეწოვას.

აღწერილია 8 წლის პაციენტის შემთხვევა უმძიმესი გართულებით, რომელიც ღებულობდა დიდი რაოდენობით გრეიპფრუტის წვენს, დაავადებული იყო პერიოდული დაავადებით და მკურნალობდა კოლხიციინით. (Goldbart A, Press J, Sofer S, Kapelushnik J. Eur J Pediatr. 2000 Dec;159(12):895-7.)

აღსანიშნავია, რომ ყველა იმ გართულებათა თავიდან აცილება, რომელმაც შემდგომში ავადმყოფის საიმედო გამოსავალი განაპირობა, განსაზღვრული იყო სწორედ მაღალპროფესიონალთა აქტიური, დროული და ადექვატური ჩარევით, რაც ერთგვარი წინაპირობაა მოწამლულ პაციენტთა ეფექტური მკურნალობისათვის.

ლიტერატურა:

1. Schier JG. Colchicine, podophyllin, and the vinca alkaloids. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, eds. Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill 2011; 537-48.

2. Achtert G, Scherrmann JM, Christen MO. Pharmacokinetics/bioavailability of colchicine in healthy male volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1989;14:317-322.

3. Alayli G, Gengiz K, Canturk F, et al. Acute myopathy in a patient with concomitant use of pravastatin and colchicine. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1358-61.

4. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol* 2010;48:407-14.

5. Nuki G, Colchiin: its mechanism of action and efficacy in crystalinduced inflammation. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:218-27.

6. Achtert G, Scherrmann JM, Christen MO. Pharmacokinetics/bioavailability of colchicine in healthy male volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1989;14:317-322

Kurdadze E. Lobjanidze N. Kobidze T. Chavchanidze N. Topuria D.

ACUTE COLCHICINE POISONING IN GEORGIA TSSU, CLINICAL TOXICOLOGY DEPARTMENT; K. ERISTAVI EXPERIMENTAL AND CLINICAL NATIONAL CENTER

Acute intoxication with colchicine is quite rare pathology and it is not described in Georgia until now. Despite rare clinical cases intoxication with colchicine deserves attention in order to avoid its severe complications. The most severe complication characteristic for colchicine intoxication is polyorgan insufficiency which frequently has fatal outcome. We represent the case from our practice. 17 years old girl on the background of nervous stress in purpose of suicide took 32 (1 mg) tablets of colchicine in total 0.7 mg/kg of body weight (lethal dose is >0.8 mg/kg).

Intoxication was expressed by acute respiratory insufficiency, hemoperitoneum, with disseminated intravascular coagulation, sepsis, swelling of brain. Parallel to symptomatic-detoxication treatment 60 doses of fresh frozen plazma (FFP) was used, 24 doses of thrombomass, as well as human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) – Tevagrastim. It has to be noted that on IV day of intoxication based on corresponding study hemoperitoneum diagnosis was determined, surgical intervention was conducted. By US existence of fluid in both pleural cavities was determined. Punctate of hemorrhagic genesis was received by centesis. Assisted ventilation was conducted in post-surgical period. On XII day extubation was done. Active hairloss started on VII-VIII day finished with alopecia on XVI day. After intensive treatment despite existed severe complications the patient was placed on outpatient treatment from XX day with stabile hemodynamics.

The case is interesting as rare case, it is distinguished with multiplicity and, what is important, it shows tha in case of timely conducted adequate treatment, the process is reversible and finishes with complete recovery.

Before implementation of antitoxic serum (Colchicine specific antibodies) in clinical practice fresh frozen plazma (FFP) infusion can be considered as optimal mean for poison excretion, because the poison after absorption joins exactly 50% of plasma protein.

In our opinion positive outcome of patient is conditioned by adequate and timely intervention which represents precondition for effective treatment of intoxicated patients.