

Dr. Dávid Gábor ny. orvos alezredes, az orvostudományok kandidátusa,
dr. Szklenárik György orvos őrnagy, **dr. Takáts Gábor** tud. osztályvezető,
dr. Hegyi Lajos adjunktus

A HAEMOCOL-rendszer organofoszfát-adszorbeáló hatásának kísérletes vizsgálata

A szerzők modellkísérletben vizsgálták a Haemocol-oszlop dimetoátot és triklórfont adszorbeáló képességét. Vizsgálataik szerint a bevonattal ellátott aktivált szénszemcsék biológiai közegből (vér) jól adszorbeálták mindkét foszforsavésztert. Az adszorpció folyamata kinetikailag is jól jellemezhető.

A mérgezések korszerű gyógykezelésében jelentős szerepet kapott a hemodialízis és a hemadszorpció. Egyes mérgezésekben meglepően jó eredmény érhető el a „HAEMOCOL” oszlopon történő perfúziós adszorpcióval — pl. a barbiturát-típusú altatószer mérgezés esetén — más mérgezésekben — pl. digoxin — hatásossága vitatható. Hazánkban még kevés tapasztalattal rendelkezünk ezzel az eljárással kapcsolatban (10), ezért szükségesnek véltük — egyelőre kísérleti körülmények között, modellen — megvizsgálni, hogy a „HAEMOCOL” oszlop mily mértékben adszorbeálja az organofoszfátokat. Az organofoszfát-mérgezések hazánkban egyre szaporodó számban jelentkeznek és a mérgezés okozta halálozás is emelkedő tendenciát mutat (5). Kezelésének, illetve a kezelés lehetőségének tanulmányozása katonai orvosi szempontból különös jelentőséggel is bír.

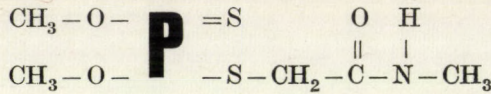
Ebben a közleményünkben nem célunk ismertetni a hemadszorpció technikai részleteit, klinikai felhasználóságának különböző módjait, csupán utalunk az erre vonatkozó közleményekre (1, 2, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12), illetve *Lopuhin* és *Mologyenko* monográfiájára. Ezzel szemben beszámolunk azokról a kísérletes vizsgálatainkról, melyeket az általunk kialakított, miniaturizált „HAEMOCOL” oszlopon végeztünk, hogy megállapíthassuk egyes foszforsavészterek vérből történő eliminációjának lehetőségét.

Anyagok és vizsgálati módszerek

1. Vizsgált foszforsavészterek

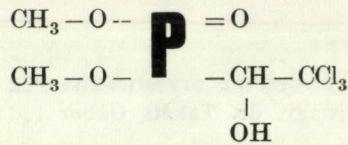
Vizsgálatainkhoz 2 foszforsavésztert használtunk: dimetoátot és triklórfont.

a) *Dimetoát*: 0,0-dimetil-S-(N-metil-karbamoil-metil)-ditiófoszfát



Jellegzetes szagú ditiófoszforsavészter, Bi—58 néven 36%-os oldat alakjában kerül forgalomba.

b) *Triklórfon*: 0,0-dimetil-1-hidroxi-2,2,2-triklóretil-fosztonát



„Flibol-E” néven 40%-os oldatban forgalomba hozott foszforsavészter.

Vizsgálatainkhoz mindkét vegyületből a kereskedelmi forgalomban levő (bűnjelként lefoglalt) anyagokat használtunk.

Megfelelő propilénlikolos intermediálás segítségével olyan oldatot készítettünk, mely jól keveredett a fris, humán donorvérrel. Az így elkészített szennyezett vérminta organofoszfát koncentrációja 125 mg/ml dimetoát, illetve 133 mg/ml triklórfon volt.

Az alkalmazott töménység megválasztásakor a tapasztalat volt segítségünkre: konkrét bűneset során ilyen töménységben volt kimutatható a vérben a foszforsavészter, noha az áldozat még cselekvőképes volt, halálát más cselekmény (önakasztás) okozta.

2. A foszforsavészter kimutatása

Olyan, megfelelő érzékenyséű vékonyréteg-kromatográfiás eljárást alkalmaztunk, mely lehetővé teszi a szemikvantitatív—kvantitatív értékelést. A magasabb koncentrációtartományokban gázkromatográfiás ellenőrző-vizsgálatokat is végeztünk, meggyőződünk a vékonyréteg-kromatográfia jól használható voltáról. Vizsgálataink szerint kivonási veszteséggel nem kell számolni. A mérés pontossága, illetve hibája a vérszintre vonatkozatva dimetoát esetén 6 mg/ml-nek, triklórfon esetében 9 mg/ml-nek adódott.

1,0, illetve 2,0 ml vért savanyú közegben kloroformmal extraháltunk, és a kivonatot kiméletes melegítéssel (40—50 °C) vízfürdőn bepároltuk. Mért mennyiséget vittünk fel a 0,2 mm vastag, DESAGA készülékkel kihúzott, 105 °C-on 60 percig aktívált Kieselgel G lapra. A *kifejlesztés* kloroform: aceton 9:1 rendszerben történt. *Előhívás*: dimetoát esetén palladium kloridos befúvás (2), triklórfon esetén 4-(nitrobenzil)piridinnel történő előkészítés után 105 °C-on 10 percig inkubáljuk a lemezt, majd tetraetilén-pentaminnel váltjuk ki a színreakciót (13).

3. A hemadszorpciós rendszer modellje és technikai megoldása

Vizsgálatainkhoz saját készítésű hemadszorpciós oszlopot használtunk.

Gyógyászati célra előállított „HAEMOCOL” (Sandeve Ltd.) patront felbontottunk, a szénszemcsékből 7,5 g-ot a RICO Kötyszerárugyár által gyártott, egyszer használatos transzfúziós szerelékének megnyitott levegőtlenítő zsákjába helyeztük. A zsákot hegesztéssel zártuk. Az így elkészített rendszert steril fiziológiás sóoldattal mostuk, majd a szerelék két végét egymásba csatlakoztattuk.

A fiziológias sóoldattal feltöltött szerelékeket papírba csomagoltuk, fóliatasakba tettük és ezt is hegesztéssel zártuk. A Központi Kutató Intézet Izotop Intézetében 3 megaraddal sterilizáltattuk. Így hosszú időn keresztül tárolható kísérleti oszlopot nyerünk.

Kísérleteinkben 120 ml humán donorvérhez kevertünk annyi (0,5—1 ml) foszforsavésztert, hogy a már megadott koncentrációt elérjük. A vért tartalmazó tartályt általunk konstruált 37 C°-os vízfürdőbe helyeztük, mágneses keverővel, alacsony fordulatszámú kevergetjük.

Kísérleti „Haemocol” oszlopunkat úgy csatlakoztattuk egy LKB ReCyChrom perisztaltikus pumpára, hogy a transzfúziós szerelék műanyag csöve betöltötte a pumpa működtetéséhez szükséges rugalmas vezeték szerepét is.

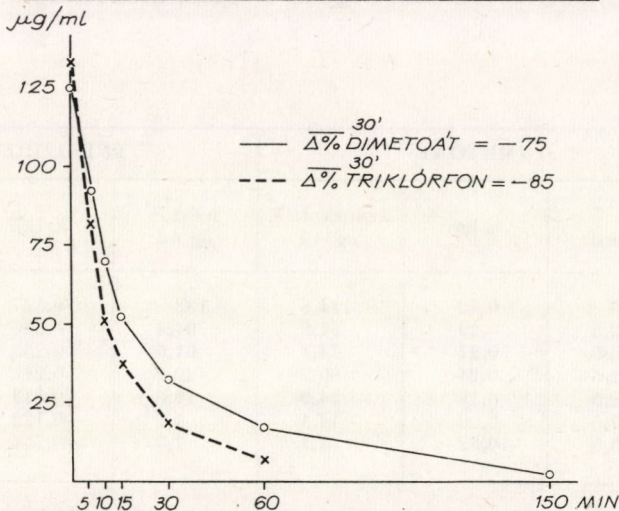
A sterilen tartott adszorpciós oszlopból a kísérlet kezdetén a fiziológias konyhasó oldatot eltávolítottuk, a csöveket a vértartályba merítettük. A perisztaltikus pumpa percenként 7—8 ml vért továbbított. A tároló edényből a kísérlet kezdetétől számított 0, 5, 10, 15, 30, 60 és 150 perc múlva 1,0 illetve 2,0 ml vért vettünk ki vizsgálatra.

Kísérleti rendszerünkben az egyes lényeges összetevőket — keringő vérmennyiség, keringési sebesség, adszorbeáló oszlop tömege — úgy választottuk meg, hogy arányos kicsinyítései legyenek a humán hemoperfúziókor mért hasonló adatoknak.

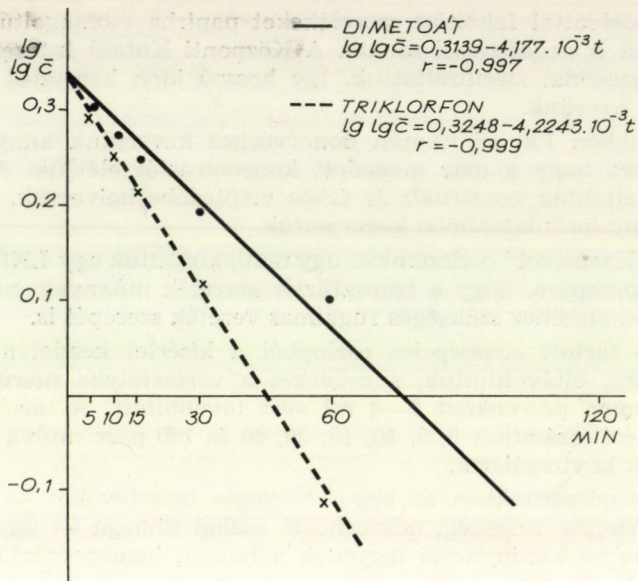
Eredményeink és azok megbeszélése

Mind a dimetoátot, mind a triklórfont az oszlop aránylag rövid idő alatt adszorbeálta. Ha a rendszerben talált anyagkoncentrációt az idő függvényében ábrázoljuk, jellegzetes görbéket kapunk (1. sz. ábra).

DIMETOÁT ÉS TRIKLÓRFON ELIMINÁCIÓJA HAEMOCOL HEMOPERFÚZIÓ HATÁSÁRA



1. sz. ábra



2. sz. ábra

Ezek a görbék jól linearizálhatók (2. sz. ábra) és a foszfátészterek koncentrációjának csökkenésére, az idő függvényében, az alábbi általános képlettel jellemezhető összefüggés áll fenn: $\lg \lg c = a - bt$

A képlet alapján feltüntethetjük az észlelt és a várt mennyiségeket, illetve koncentrációkat. Az I. sz. táblázatban megadjuk 10—10 kísérletünk átlagértékeit és azok várt (számított) értékeit.

Eredményeinkből következik, hogy az általunk készített „Haemocol” oszlop

I. táblázat

t perc	DIMETOÁT			TRIKLÓRFON		
	mért \bar{c} $\mu\text{g/ml}$	$\lg \lg c$	számított \bar{c} $\mu\text{g/ml}$	mért \bar{c} $\mu\text{g/ml}$	$\lg \lg \bar{c}$	számított \bar{c} $\mu\text{g/ml}$
0	125	0,32	114,8	133	0,327	129,6
5	92,5	0,29	91,9	94,5	0,296	87,9
10	70,0	0,27	74,3	61,5	0,253	61,5
15	52,5	0,24	60,7	42,2	0,211	44,3
30	32,5	0,18	34,9	19,8	0,113	19,2
60	17,5	0,09	14,4	5,7	-0,122	6,0
150	3,0	-0,32	3,1	1,5	-0,754	1,5

$$\lg \lg c = 0,3139 - 4,177 \cdot 10^{-3} t$$

$$r = -0,99751$$

$$\lg \lg \bar{c} = 0,3248 - 4,2243 \cdot 10^{-3} t$$

$$r = -0,99995$$

modellkísérletben hatásosan adszorbeálja a vizsgált két foszforsavészter, melyek hazánkban a legtöbb ilyen jellegű mérgezési eset szereplői. Modellünk a terápiában alkalmazott rendszer arányosan kicsinyített másának tekinthető. A hemadszorpciós terápia alkalmazása sok egyéb kórélettani kérdést (véralvadás, immunglobulinok szintjének változása, ionháztartás stb.) is felvet. Ezek jelentős részét modellkísérletben szintén vizsgáltuk, eredményeinkről más közleményben számolunk be.

I R O D A L O M

1. *Bodor Gy., Nagy E., Reé J.*: Vírushepatitis okozta heveny májelégtelenség kezelésének új lehetősége. *Orv. Hetil.* 120, 383—385 (1979)
2. *Clarke, E. G. C.*: Isolation and identification of drugs. The Pharmaceutical Press, 1969. London
3. *Dumont, C., Rangno, R.*: Argument Against Hemoperfusion in Drug Overdose. *JAMA*, 242, 1611 (1979)
4. *Dunea, G.*: Digoxin Ups and Downs. *JAMA*, 242, 2106 (1979)
5. *Faragó E.*: Előadás a TIAF Kongresszuson. Thessaloniki, 1980.
6. *Hampel, G. et al.*: Experience with Fixed-Bed Charcoal Haemoperfusion in the Treatment of Severe Drug Intoxication. *Archives of Toxicology.* 45, 133 (1980).
7. *Klinkmann, H., Falkenhagen, D., Courtney, J. M.*: Blood purification by haemoperfusion. *Journal of Artificial Organs*, 2, 296 (1979).
8. *Koffler, A. et al.*: Fixed-Bed Charcoal Hemoperfusion. — Treatment of drug Overdose; *Arch. Int. Med.* 138, 1691 (1978).
9. *Ligeti J., Oszvald P., Hegyi L., Lázár I.*: „Haemicol” haemoperfusio barbiturát-mérgezett betegek kezelésében. *Orv. Hetil.* 5, 277—279 (1977).
10. *Lopuhin, Ju. M., Mologyenko, M. N.*: Gemoszorbcija; *Medicina*, 1978. Moszkva.
11. *Okonek, S., Gilfrick, H. J.*: Hämo-perfusion zur therapie der schweren Digitalisintoxikation. *D. Med. Wschr.* 105, 501 (1980).
12. *Stefoni, S. et al.*: Evaluation of a new coated charcoal for hemoperfusion in uremia. *Journal of Artificial Organs.* 2, 320 (1979).
13. *Zweig, G., Sherma, J.*: Handbook of chromatography; Vol. II. CRC Press, 1974. Cleveland.

Давид Г., подполковник в отст. м/с, Скленарик Д., майор м/с, Такач Г., Хеди Л.:

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АБСУРБИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОКОЛ НА ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

В модельном эксперименте авторами исследована способность колонки ГМОКОЛ к абсорбции диметоата и трихлорфона. Полученные данные свидетельствуют о том, что наложенные, активированные углеродные зерна хорошо абсорбируют оба эфира фосфорной кислоты из биологической среды (крови). Процесс абсорбции имеет явные кинетические характеристики.

