

ТОКСИКОЛОГИЧЕН АНАЛИЗ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ОРГАНИ ОТ ТРУПНИ И ЖИВИ ДОНОРИ

В. Атанасов и К. Канев

Клиника по спешна токсикология, Военномедицинска академия – София

TOXICOLOGICAL ANALYSIS GUIDANCE FOR ORGAN TRANSPLANTATION FROM DECEASED AND LIVING DONORS

V. Atanasov and K. Kanev

Clinic of Urgent Toxicology, Military Medical Academy – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Развиващата се трансплантационна дейност у нас налага непрекъснато повишаване на критериите и стандартите в тази област. Установяването на мозъчна смърт и дейностите по експертизата на органи изискват извършване на специализирано токсикологично изследване. В настоящата работа се прави сравнително разглеждане на нормативната рамка у нас с практиките в други страни и се предлага протокол за токсикологично изследване. Токсикологичното изследване следва да включва скрининг за общотоксични вещества и анализ на психоактивни медикаменти, които биха могли да повлияят диагностиката на мозъчната смърт. Предложеният протокол е приложен в практиката на Военномедицинска академия.</p> <p>токсикологичен анализ, мозъчна смърт, трансплантации</p> <p><i>Доц. д-р Васил Атанасов, Клиника по спешна токсикология, Военномедицинска академия, ул. „Св. Г. Софийски“ № 3, 1606 София, e-mail: vatanasov@vma.bg</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>The progress in transplant activity in the country requires continuous improvement of the criteria and standards in this area. The establishment of brain death and the expertise of donor organs require conducting a specialized toxicology testing. This paper presents a comparative evaluation of the regulatory framework in the country and relevant practices in other countries and provides a protocol for toxicological analysis. Toxicological testing should include general screening for unknown toxic substances and analysis of psychoactive drugs that could mimic brain death. The proposed protocol is implemented in the practice of the Military Medical Academy.</p> <p>toxicological analysis, brain death, transplantation</p> <p><i>Assoc. Prof. Vasil Atanasov, M. D., Clinic of Urgent Toxicology, Military Medical Academy, 3, G. Sofiyski St., Bg – 1606 Sofia, e-mail: vatanasov@vma.bg</i></p>

Съгласно международните стандарти токсикологичното изследване е необходимо не само за отхвърляне на остра екзогенна интоксикация и токсични вещества в организма, но се превръща и в основен юридически критерий при установяването на мозъчна смърт при биологично жив донор. В съдебнотоксикологичната практика зачестяват случаите, при които се говори за криминално умишлено упояване на хора с цел експлантация на органи.

Ето защо токсикологичният анализ се явява задължителен в две насоки:

1. Изключване на интоксикация при изследваното лице (донора) – общ токсикологичен скрининг.

2. Изключване на депресивен ефект върху ЦНС, резултат от употребата на медикаменти – качествен и количествен анализ на определена група медикаменти (барбитурати, бензодиазепини, опиоиди и др.).

МЕДИЦИНСКИ ПРАКТИКИ В БЪЛГАРИЯ

Медицинските критерии и редът за установяване на смърт в България са определени в *Наредба № 14/2004 г. на МЗ*. Съгласно чл. 10 „процедурата по установяване на смърт ... не се започва в следните случаи:

...т. 2. признаци на екзогенна интоксикация

т. 3. признаци на ендегенна интоксикация...”

Това налага създаване и регламентиране на панел от токсикологични изследвания, които да обезпечат крайното медицинско решение и неговата юридическа обективност.

Съгласно чл. 2, ал. 5 от *Закона за трансплантация на органи, тъкани и клетки (ЗТОТК)*, „трансплантацията включва и дейностите, свързани с донорство, осигуряване, характеризиране, експертиза, обработка, преработка, етикетирание, съхраняване, транспортиране и предоставяне на органи, тъкани и клетки, предназначени за ползване в хуманната медицина.”

Дейностите по тази експертиза са посочени в §1, т. 28 на Допълнителните разпоредби към закона, а именно: „Експертиза” е дейност, свързана с изследвания за оценка на състоянието на орган, тъкан или клетки, както и за установяване на: имунологичен статус, наличие на болестотворни организми, химични или биологични вещества, чрез които може да бъде предадено заболяване, инфекция или интоксикация.”

Медицинският стандарт за трансплантация на органи, тъкани и клетки е утвърден с Наредба № 6/2007 г. на МЗ. Нормативният документ посочва отделните дейности, включени в експертизната дейност на донорите (трупен донор (8.4) и при жив донор (22.4):

„Експертизата включва: ...

- лабораторни изследвания за изключване на трансмисивни инфекции и токсични вещества, които могат да представляват риск за здравето на реципиента...”

В същия документ се посочват абсолютните медицински контраиндикации за донорство, като отново има идентичен текст относно присъствието на токсични вещества при трупни (11.11) и живи (25.10) донори:

„...установена експозиция на токсични субстанции, които могат да бъдат предадени на реципиента и да предизвикат интоксикация”

Към настоящия момент набор от вирусологични, микробиологични и дори паразитологични изследвания се извършва рутинно при всеки потенциален жив донор, като част от дейностите на специализираната експертиза. Изследването обаче за наличие на токсични вещества не се извършва.

Освен че е неизпълнение на нормативните документи, подобен пропуск крие и редица опасности. Най-малкото от пренасяне на силнодействащи наркотични вещества, присъстващи при немалка част от пострадалите при пътнотранспортните произшествия. Според статистиката контингентът от транспортен травматизъм е един от основните източници на донори. Нещо повече – съвременните дизайнерски дроги остават непознати по симптоматика и клинично протичане, а в немалко случаи могат да доведат и до смърт. Отново изниква и въпросът за обективно доказване на мозъчната смърт в присъствие на такива силни агонисти на мозъчните рецептори, независимо от конкретната травматологична причина.

МЕДИЦИНСКИ ПРАКТИКИ В ДРУГИТЕ СТРАНИ

Съгласно официалните препоръки [1] на Комитета по клинична токсикология към Дружеството за токсикологична и съдебна химия в Германия (GTFCh) и диагностичните изисквания при определяне на мозъчна смърт според критериите на Германския федерален съвет на лекарите (BÄK, Dt. Ärzteb 95, A1861-A1868, 1998), токсикологичен анализ при определяне на мозъчна смърт е необходим за:

- изключване на отравяне
- изключване на депресивния ефект на мидикаменти.

На целево мониториране в Германия подлежат:

- тиопентал
- пентобарбитал (активен метаболит на тиопентал)
- фенобарбитал
- метохекситал
- мидазолам
- диазепам
- нордазепам (активен метаболит на диазепам).

За посочените мидикаменти са определени прагови концентрации за присъствие.

Съгласно Американските стандарти (Uniform Determination of Death Act), „...значително по-трудно е клиничното определяне на мозъчна смърт при наличие на метаболити или следи от циркулиращи фармацевтични агенти. В тези случаи се препоръчва използване на скринингови тестове. Клиничната диагноза на мозъчна смърт се приема само ако нивата на мидикаментите в кръвта са под терапевтичните концентрации. В противен случай е необходимо пациентът да бъде мониториран минимум за период от четири пъти времето на полуживот на съответния агент.” [2, в превод от авторите].

Извършването на общ токсикологичен скрининг за изключване присъствието на медикаменти и други токсични вещества, които, от една страна, могат да затруднят диагностиката на мозъчната смърт, и от друга – да представляват риск за здравето на реципиента при евентуално извършена трансплантация, е широко застъпено в клиничната практика на редица страни. Обикновено различните страни контролират група прицелни медикаменти (табл. 1) – бензодиазепини, барбитурати, трициклични антидепресанти, фентанил, пропофол и др., за които има определени референтни стойности за терапевтична концентрация в кръв. При доказване на количествено съдържание над определена стойност (обикновено долната терапевтична концентра-

ция за медикаментите) е необходимо да се редуцира постъпването на това лекарствено средство и да се изчака понижаване на концентрацията под праговата. За други токсични вещества, за които няма данни за терапевтична/токсична концентрационна област, е прието да се изчака период от време 5-6 пъти по-голям от $t_{1/2}$, преди да се пристъпи към експлантация на органите.

Независимо от този анализ се препоръчва и извършването на токсикологичен скрининг за установяване употребата на други медикаменти. Резултатите от тези изследвания влизат в приоритетите въпросници/методични протоколи на различни страни както за възрастни, така и за деца [3-8].

Таблица 1. Обобщено представяне на прицелно контролирани групи медикаменти и/или отделни представители за различни страни

Изследвани медикаменти според различни източници/в различни страни	Бензодиазепини	Диазепам	Нордазепам	Мидазолам	Барбитурати	Фенобарбитал	Пентобарбитал	Тиопентал	Кетамин	Опиати/Опиоиди	Метохексилал
Публикации в спец. издания	+	+		+	+			+			
Германия	+	+	+	+	+	+	+	+			+
Ирландия	+				+			+		+	
САЩ (Калифорния)	+			+	+			+	+	+	

ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ В БЪЛГАРИЯ

Към момента в България функционират ограничен брой токсикологични лаборатории, от които една единствена лаборатория е специализирана в тази област и разполага с необходимите специалисти на денонощен график, аналитична техника и методология за анализ както на пълен токсикологичен скрининг, така и за количествено определяне на прицелни медикаменти в кръв. Като се има предвид броят на извършваните трансплантации годишно, респ. броят на скринираните донори, може да се заключи, че капацитетът ѝ е достатъчен за страната.

Финансирането на този тип дейност следва да бъде централизирано, както и да бъде изготвен протокол за извършване на подобно изследване.

Независимо от локалните затруднения към момента считаме, че е необходимо да бъде иницирано и въведено токсикологичното изследване при потенциалните донори, чрез панел от показатели, осигуряващи както токсикологичен скрининг (инструментален GC-MS скрининг на кръв/урина), така и концентрационно определяне на най-често прилаганите психоак-

тивни медикаменти при реанимационното и интензивно лечение (барбитурати: тиопентал, фенобарбитал и пентобарбитал; бензодиазепини: мидазолам, диазепам, нордазепам; кетамин; други: опиати и опиоиди).

Извършването на посочените изследвания отнема време до 3 (три) часа и към момента е със себестойност от порядъка на 200 лв. В същото време се постигат двете основни цели, а именно:

- извършва се проверка за наличието на токсични субстанции и медикаменти у потенциалния донор, които могат да бъдат причина за патологични отклонения при донора или да представляват опасност за здравето на реципиента;

- удостоверява се обективно отсъствието на токсични екзогенни фактори, които могат да компрометират диагностичното осигуряване на мозъчната смърт и гарантират деонтологично действията на медицинския екип.

Възниква въпросът и за процедурата при положителен резултат за присъствие на токсични вещества или измерена стойност на прицелни медикаменти над терапевтична област и интерпретацията на получените резултати.

Към настоящия момент у нас са извършени само две токсикологични изследвания на донора, като при втория случай искането е породено от необходимост за предоставяне на органа на реципиент извън страната и спазване на международните нормативни изисквания.

Разработеният панел от токсикологични изследвания за експертизата при трансплантация в специализираната Токсикохимична лаборатория на ВМА – София, включва два експертни панела:

1. Скринингово (качествено) изследване на кръв и урина за присъствие на токсични вещества и медикаменти

1.1. алкохоли (етанол, метанол, етиленгликол) в кръв;

1.2. имуноаналитично изследване на психоактивни вещества в кръв/урина (бензодиазепини, барбитурати, трициклични антидепресанти, кокаин, амфетамин, метамфетамин, метадон, метилендиоксиметамфетамин, тетрахидроканбинол, опиати);

1.3. инструментален скринингов анализ (GC-MS) на кръв/урина.

2. Количествен анализ на прицелни медикаменти

Количествен анализ на медикаменти се извършва в случаите, когато такива са прилагани по медицински показания на донора в кратък период от време преди изследването (или към момента на изследването) и/или при положителен резултат за присъствие на някои от тях при скрининговите анализи. За целите на настоящата експертиза сме предложили количествен анализ на посочените в табл. 2 медикаменти, като при необходимост лабораторията може да анализира количествено и други идентифицирани вещества (към момента Токсикохимична лаборатория на ВМА анализира около 100 психоактивни медикамента).

В случай на прилагане/идентифициране на психоактивен медикамент без възможност за количествен анализ, следва да се приеме принципът за изчакване на фармакокинетичен карантинен период, съобразен с времето на полупелиминиране, или рискът да се прецизира с участие на специалист (фармаколог, клиничен или съдебен токсиколог).

В заключение, спазването на законовите разпоредби, медицинските стандарти у нас и практиките на водещите в тази област други страни изисква максимално бързо да се възприемат тези практики и у нас. Токсикологичният анализ гарантира не само безопасността на реципиента, но осигурява и своеобразна защита

за донора (респ. неговите близки) и медицинския екип по отношение на обективността на извършваната процедура.

Таблица 2. Избрани медикаменти за количествен анализ при данни за прилагане или след идентифицирането им

Медикамент*	Терапевт. об-ласт (µg/mL)	t _{1/2} (h)
1. Алпрозолам	0,005-0,05	6-20
2. Валпроева киселина	40-100	10-20
3. Диазепам	0,2-2,5	24-48
4. Зопиклон	0,02-0,05	3,5-8
5. Карбамазепин	4-12	12-60
6. Кетамин	1-6	1-3
7. Клоназепам	0,01-0,08	20-60
8. Метадон	0,1-0,5	23-25
9. Мидазолам	0,04-0,1	1,5-3
10. Нитразепам	0,03-0,1	20-30
11. Нордазепам	0,02-0,2	40-80
12. Тиопентал	1-5	3-8
13. Фенобарбитал	10-30	60-130
14. Флунитразепам	0,005-0,015	10-20

*При необходимост (след идентифициране) могат да бъдат анализирани и други психоактивни медикаменти.

Библиография

- Hallbach, J., L. von Meyer et H. H. Maurer. Recommendations from the Clinical Toxicology Committee of the Society for Toxicological and Forensic Chemistry (GTFCh) for toxicological analysis in the context of determining brain death. <https://www.gtfc.org/cms/images/stories/files/RichtlinienBDeath.pdf>
- Wijdicks, E. F. M. Current concepts: The diagnosis of brain death. – N. Engl. J. Med., **344**, 2001, 1215-1221.
- Günther, A. et al. Determination of brain death: an overview with a special emphasis on new ultrasound techniques for confirmatory testing. – Open Crit. Care Med. J., **4**, 2011, 35-43.
- Wijdicks, E. F. M. et al. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. – Neurology, **74**, 2010, 1911-1918.
- Meininger, A. et al. More Reliable Brain Death Diagnosis With Chromatographic Analysis of Midazolam, Diazepam, Thiopentone, and Active Metabolites. – J. Anal. Tox., **30**, 2006, 196-201.
- Ashwal, S. et T. Sern-Fonseca. Brain Death in Infants and Children. – Crit. Care Nurse, **26**, 2006, 117-128.
- Sethi, N. K., P. K. Sethi. Brain Death and Decision Dilemmas. – Neurosci. Today, **7**, 2003, 27-28.
- Diagnosis of Brain Death & Medical Management of the Organ Donor. Guidelines for Adult Patients, 2010. <https://www.anaesthesia.ie/archive/ICSI/ICSI%20Guidelines%20MAY10.pdf>

Постъпила за печат на 11 август 2014 г.