

# TRATAMENTUL PRIN PLASMAFEREZĂ ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE CU UNELE SUBSTANȚE CHIMICE

V. A. Voicu\*, R. Macovei\*, M. Ionică\*

## REZUMAT

În ultimii anii plasmafereza este adesea utilizată pentru înlocuirea sau îndepărtarea din sânge a unor constituenți endogeni sau exogeni implicați în afectarea gravă a organismului.

O primă condiție pentru indicația terapeutică vizează caracteristicile cinetice ale componentului vizat.

În Clinica de Toxicologie s-a aplicat plasmafereza la 10 cazuri de intoxicații acute grave (comă gradul III și IV, Scala Reed). Toate cazurile studiate au presupus diagnostic toxicologic de certitudine, toxicele implicate fiind medicamente ingerate în asocieri de 2-5 compuși.

S-a utilizat un aparat Haemonetics model PCS Plus. Pentru determinările analitice toxicologice s-a utilizat un gaz cromatograf cuplat cu spectrometru de masă GC/MS Varian Saturn 3.

Analiza rezultatelor obținute comparativ cu intoxicații similare tratate în clinica noastră permite următoarele concluzii:

- utilizarea plasmaferezei permite recuperarea mai rapidă a intoxicațiilor în stare gravă;
- durata terapiei intensive la intoxicații la care s-a utilizat plasmafereza a fost net scurtată;
- deși dozele de toxice ingerate depășeau cu mult doza letală estimată, toți intoxicații au fost recuperați fără complicații.

Utilizarea plasmaferezei în anumite intoxicații acute grave, cu o adecvată evaluare și monitorizare clinică și toxicologică prealabilă și pe toată durata aplicării, se soldează cu rezultate clinice superioare metodelor terapeutice cunoscute.

**Cuvinte cheie:** plasmafereza, intoxicație acută, toxic

## ABSTRACT

### Plasmapheresis in some chemical acute poisoning

In the last years plasmapheresis is often used for the elimination of some endogenous or exogenous components involved in critically state of the human body.

One of the first condition for therapeutical indication aim to kinetic characteristics of the target compound.

Clinical Department of Toxicology was applied the plasmapheresis fore 10 cases of severe acute poisoning (III and IV - degree coma in Reed Scale). All the studies cases have had toxicological certain diagnosis, the toxic substances involved being drugs in association of 2 to 5 compounds.

It was used an Haemonetics Machine PCS plus. For analytical toxicological determinations, it was used a gas chromatograph coupled with a mass-spectrometer GC/MS Varian Saturn 3.

The analysis of the obtained results in comparison to similar poisoning treated patients in our clinical department permit the following conclusions:

- the use of plasmapheresis permit the more rapidly recover of poisoned patients in grave status;
- the period of intensive case to the with applied plasmapheresis procedure was clearly shorted;
- although the ingested doses were greatly than lethal doses, all the patients were recovered without complication.

Using plasmapheresis in some severe acute poisoning, with an adequate by preliminary clinical and toxicological evaluation and monitoring and all the period of application, end with superior clinical results than other therapeutically known methods.

**Key words:** plasmapheresis, acute poisoning, toxic substances.

## 1. Considerațiuni generale

### 1.1. Afereza

Afereza este un termen care se aplică procedurii de tratare a sângelui colectat și procesat astfel încât să poată fi înlocuite sau eliminate anumite componente sangvine și să fie reinfuzate componentele rămase neafectate. Aplicațiile terapeutice includ procese de înlocuire sau de eliminare a unor constituenți sangvine cum ar fi leucocite, trombocite, celule roșii, paraproteine, anticorpi. Afereza terapeutică include: plasmafereza, leucocitofereza, trombocitofereza și imunoabsorbția. Toate aceste proceduri permit procesarea semiautomată a sângelui, printr-un abord venos ușor de făcut, comparabil cu cel utilizat în dializă. De regulă, abordul se face prin canule pe venele antecubitale cu ace de 16-

18 G. În cazul în care accesul antecubital este inadecvat, este necesară instalarea unui cateter venos central în vena femurală, jugulară sau subclavie.

Pornind de la aceste considerațiuni generale privind afereza, pentru tratarea intoxicațiilor acute cu diferite substanțe organice colectivul nostru s-a oprit la metoda plasmaferezei. Metoda este aplicată în lume de unele clinici în scopul detoxifierii organismului. La ultimul Congres de Toxicologie Clinică de la Oslo 1997 au fost prezentate numai două comunicări privind utilizarea acestei metode.

Proteinele plasmatică pot să lege prin legături slabe de tipul Van der Waals substanțele organice care au intrat în compartimentul central. Aceste legături transformă plasma într-un depozit din care aceste substanțe vor fi eliberate timp îndelungat, funcție de caracteristicile farmacodinamice și farmacocinetice ale acestor substanțe. În comparație cu

Prof. Victor A. Voicu, Dr. Radu Macovei, Dr. Mihai Ionică, Catedra de Toxicologie clinică, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" și Centrul de Cercetări Științifice Medico-Militare.

dializa, care elimină numai fracția liberă, plasmafereza se poate aplica și în cazul substanțelor organice puternic legate de proteinele plasmatică. Plecând de la aceste considerațiuni farmacocinetice, am cercetat modul de aplicare a metodei plasmaferezei la bolnavii intoxicați cu diferite substanțe organice legate de proteinele plasmatică. După stabilirea diagnosticului de certitudine de către laboratorul de toxicologie analitică, funcție de starea generală a bolnavului, a fost aplicată metoda de tratament prin plasmafereză, corelând datele obținute cu tratamentul, reabilitarea bolnavului și datele din literatură. Având în vedere că metoda prezintă riscuri majore, subiectul trebui foarte bine investigat clinic și paraclinic, tratamentul fiind deocamdată individualizat, funcție de răspunsul în timp real al pacientului.

## 2. Material și metodă

### 2.1. Aparatură și instrumentar

#### 2.1.1. Aparatură

Pentru plasmafereză a fost utilizat un aparat HAEMONETICS model PCS PLUS, destinat colecției plasmei, setul de recoltare plasmatică: PLASMA COLLECTION SET LIST NO 635 - HAEMONETICS, anticoagulant: AM 16 Maco Pharma, monitor pentru funcții vitale, ventilator mecanic EVITA 2 Drager, aspirator chirurgical, pompă de infuzie automată, injectomat.

#### 2.1.2. Instrumentar

Branule, catetere, accesorii uzuale în terapia intensivă.

#### 2.1.3. Aparatură de laborator

Sistem de hematologie centrifugal QBC - II Becton Dickinson, spectrofotometru UV-VI, cititor optic - Uniskan - II Labsystems, gaz cromatograf cuplat cu spectrometru de masă GC/MS - Saturn 3 - Varian, aparat de determinarea echilibrului și a presiunii relative a gazelor sangvine ABL 625, aparatură și accesorii uzuale pentru laborator de toxicologie clinică.

## 2.2. Metodă

Principiul de lucru al aparatului este următorul:

Din punca de anticoagulant prin intermediul pompei peristaltice pentru anticoagulant (PSA) este preluat lichidul de anticoagulant cu o viteză prestabilită. Viteza pompei este funcție de parametrii hemodinamici ai pacientului, fiind un parametru de program care nu poate fi modificat pe parcursul tratamentului. Pompa funcționează numai în momentul recoltării sângelui de la pacient. Anticoagulantul ajunge în circulație venoasă și se amestecă cu sângele care pătrunde în sistemul de recoltare.

Pompa peristaltică pentru calea venoasă (PSV) recoltează sângele cu o viteză prestabilită, funcție de parametri hemodinamici și starea clinică generală a pacientului. Acesta ajunge prin intermediul circuitului pentru sânge în recipientul special destinat montat în centrifugă. Centrifuga rotește recipientul cu o viteză de 56,50 rot/min. Recipientul are o geometrie specială care permite păstrarea elementelor figurate în partea inferioară a acestuia și ascensiunea plasmei pe pereții acestuia de unde este culeasă în circuitul pentru plasmă și depozitată în punca pentru recoltarea plasmei. Cântarul electronic sesizează cantitatea de plasmă recoltată în fiecare moment. La încheierea acestui ciclu,

centrifuga și pompa peristaltică pentru anticoagulant (PSA) se opresc, iar pompa peristaltică pentru calea venoasă (PSV) își schimbă sensul de rotație și reintroduce în corp elementele figurate adunate în recipient. Viteza de readministrare este un parametru care depinde de starea clinică generală a pacientului. Readministrarea se oprește la golirea recipientului. Întregul proces se reia până când în punca de plasmă se adună cantitatea prestabilită.

Una dintre cele mai importante etape în stabilirea indicației de plasmafereză o constituie stabilirea diagnosticului de certitudine. În acest ne-am limitat numai la intoxicațiile cu antidepressiv ciclice, sau polimedicamente care au inclus aceste tipuri de medicamente.

Diagnosticul de certitudine a fost stabilit pe un sistem GC/MS din produsele biologice de la pacient (sânge, urină, spălătură gastrică, vomă, plasmă). Aceasta metodă dă informații prețioase atât despre substanțele organice prezente în aceste produse cât și despre metaboliții acestora. Acest tip de informații sunt extrem de prețioase mai ales pentru aprecierea debutului intoxicației. Același sistem este folosit ulterior și în conducerea plasmaferezei fiind monitorizat nivelul plasmatic al acestor produse.

## 3. Rezultate și discuții

Prezentăm în continuare câteva cazuri clinice pe care noi le-am considerat semnificative.

### 3.1. Cazuri clinice

**3.1.1.** PE., căsătorită, pensionară, sex:F, vârsta 57 ani, internată 04.09.97, ora 11,00, externat 10.09.97.

Diagnostic la internare: Intoxicație acută polimedimentoasă. Comă gr. IV. Sindrom depresiv. Tentative repetate de suicid.

Medicamente ingerate: 1500 mg fenobarbital, 1000 mg amitriptilină.

Buletin de analiză toxicologică: fenobarbital, carbamazepină, Hb = 14,6; pH = 7,41.

Dozare fenobarbital sânge - 40,6 mg/l; dozare fenobarbital plasmă - 30,1 mg/l.

Istoric: comă de peste 6 ore.

Simptomatologie: pupile miotice, areflexie, TA = 80 mm Hg, AV = 90 b/min, încărcare traheo-bronșică, cianoză periferică, comă gr. IV.

Tratament: reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică (alcalină), perfuzie cu macromolecule, vitamine, antibiotice, depletizante.

Ora 19,00 - plasmafereză - se scot 1000 ml plasmă.

Ora 21,20 - se sistează procedura datorită TA = 50 mm Hg.

S-au introdus: glucoză 5% 1500 ml, Ringer 1000 ml, ser fiziologic 1000 ml, bicarbonat de sodiu 4,2% 250 ml, Haemacel 500 ml, efedrină 20 mg, Haes 500 ml, HHC 500 mg, PPC (plasmă proaspătă congelată) 2 u.

05.09.1997 - conștientă

06.09.1997 - conștientă (greu cooperantă); se continuă terapia intensivă.

10.09.1997 - externare.

**3.1.2.** O.M., căsătorită, tehnician, sex: F, vârstă 43 ani, internată 30.08.97, ora 13,30, externat 08.09.97.

Diagnostic la internare: Intoxicație acută polimedimentoasă, Pneumonie lobară stângă inferioară. Comă gr. IV.

Medicamente ingerate: 500 mg fenobarbital, 750 mg amitriptilină, 500 mg trimipramină, 500 mg diazepam.

Buletin de analiză toxicologică: fenobarbital, amitriptilină, trimipramină, diazepam, cloramfenicol, Hb = 12,9; pH = 7,46.

Dozare fenobarbital plasma 1 - 70,6 mg/l; dozare fenobarbital

plasma 2 - 74,1 mg/l.

Istoric: comă de peste 6 ore.

Simptomatologie: comă gr. IV, pupile intermediare, încărcătură traheobronșică, cianoză periferică, TA = 100 mm Hg, insuficiență respiratorie - intubație oro-traheală, areflexie.

Tratament: reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică (alcalină), vitamine, soluții macromoleculare, antibiotice, depletizante, alcaline.

31.08.1997 - Plasmafereză - ora 11,15.

- comă gr. IV, intubație oro-traheală, TA = 100 mm Hg.

Ora 12,00 - frison solemn în timpul plasmaferezei - se administrează mialgin - 1 fiolă.

Ora 17,00 - 2000 ml plasmă extrasă TA = 100 mm Hg (sub dopamină 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ), t = 38°C - ventilează spontan pe sonda de intubație oro-traheală.

S-au introdus: glucoză 5% 1500 ml, Ringer 1000 ml, ser fiziologic 2000 ml, dextran 40 500 ml, plasmă 2 u, bicarbonat de sodiu 4,2% 250 ml.

01.09.1997 - conștientă, detubată

03.09.1997 - se transferă la sectorul stări postcritice

08.09.1997 - externare.

**3.1.3.** R.E., căsătorită, pensionară, sex: F, vârstă 44 ani, internată 23.08.97, ora 17, 15, externată 29.08.97.

Diagnostic la internare: Intoxicație acută polimedicamentoasă. Comă gr. IV. Tentative repetate de suicid.

Medicamente ingerate: 900 mg (90 tablete), majepil, 200 mg (100 tablete), romparkin, 4250 mg (50 tablete) trimipramin, 1500 mg (60 capsule) amitriptilină.

Buletin de analiză toxicologică: amitriptilină, metamizol, trimipramină, trihexifenidil, hidroxizin, tiodazină, Hb = 11; pH = 7,34.

Istoric: psihoză maniaco-depresivă, comă de peste 8 ore, vărsături la domiciliu.

Simptomatologie: comă gr. IV, IOT - ventilează spontan, extremități cianotice, TA = 80 mm Hg, AV = 88 b/min, facies eritematos, pupile midriatice, areflexie, încărcătură traheo-bronșică.

Tratament: reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică (alcaline), antibiotice, depletizante, vitamine.

23.08.1997, ora 18,20 - plasmafereză; comă gr. IV IOT, TA = 100 mm Hg, diureză = 200 ml.

Ora 21,00 - se recoltează 1000 ml plasmă; TA = 80 mm Hg, comă gr. III.

Ora 0,00 - se recoltează 2000 ml plasmă: TA = 110 mm Hg, diureză = 3500 ml.

24.08.1997, ora 12,00 - conștientă, se detubează, necooperantă.

Se continuă reechilibrarea.

Se alimentează p.o. din 26.08.1997.

În 29.08.1997 se transferă la psihiatrie cu diagnostic: depresie atipică; tentative repetate de suicid. Datorită necooperării s-a prelungit spitalizarea.

**3.1.4.** B.R., căsătorită, casnică, sex: F, vârstă 42 ani, internată 16.06.97, ora 16,20, externată 25.06.97.

Diagnostic la internare: Intoxicație acută polimedicamentoasă. Comă gr. III-IV. Tulburare depresivă majoră. Tentative repetate de suicid.

Medicamente ingerate: 1500 mg imipramină, 500 mg amitriptilină, 250 mg desipramină, 500 mg tiordiazină.

Buletin de analiză toxicologică: imipramină, amitriptilină, desipramină, tiordiazină, diazepam, Hb = 12,00, pH = 7,38.

Istoric: comă de peste 8 ore.

Simptomatologie: comă de gr. III, pupile midriatice, dispneică, încărcare traheo-bronșică, TA = 110 mm Hg, extremități cianotice, areflexie.

Tratament: reechilibrare HE-AB, antibiotice, depletizante, alcaline.

17.06.1997, ora 11,45 - plasmafereză, TA = 100 mm Hg, comă gr. III.

S-au administrat: haemacel 500 ml, glucoză 5% 1000 ml, Ringer 500 ml, plasmă 2 u, ser fiziologic 500 ml, calciu gluconic 1 fiolă, heparină 5000 u.

Ora 13,00 - 1000 ml plasmă recoltată

Ora 15,00 - comă gr. I-II. Radiografie pulmonară = bronhopneumonie.

23.06.1997 - stare generală foarte bună - se transferă în sectorul stări postcritice.

**3.1.5.** A.V., căsătorită, tehniciană, sex: F, vârstă 34 ani, internată 08.07.97, externată 22.07.97.

Diagnostic la internare: Intoxicație acută polimedicamentoasă. Comă gr. IV. Depresie majoră - schizofrenie. Tentative repetate de suicid.

Medicamente ingerate: 500 mg (20 tablete) anafranil (clomipramină), 1000 mg (100 tablete) lauroniol (fenobarbital+scopolamină), 4000 mg (100 tablete) distonocalm (2500 mg amobarbital + 1500 mg propranolol), 1000 mg (100 tablete) diazepam.

Buletin de analiză toxicologică: fenobarbital, amitriptilină, clomipramină, diazepam, Hb = 14,2; pH = 7,50.

Istoric: comă de peste 4 ore.

Simptomatologie: comă de gr. IV, pupile midriatice, cianoză periferică, areflexie, IOT cu ventilație spontană, TA = 100 mm Hg, AV = 85 b/min, încărcătură traheo-bronșică.

Tratament: reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică (alcaline), antibiotice, depletizante.

08.97, ora 10,50 - plasmafereză: comă gr. IV, TA = 110 mm Hg.

10.08.97 Ora 11,55 - se recoltează 650 ml plasmă, TA = 100 mm Hg.

S-au introdus: Haemacel 1000 ml, plasmă proaspătă congelată (PPC) 4 u, glucoză 5% 500 ml, ser fiziologic 500 ml, Ringer 1000 ml, HHC 300 mg.

Ora 13,40 - se recoltează 625 ml plasmă.

Totak - 1250 ml plasmă.

12.07.97 - comă de gr. II, respiră spontan.

Radiografie pulmonară - bronho-pneumonie

15.07.1997 - comă gr. I.

16.07.1997 - conștientă

În acest timp s-a continuat tratamentul de terapie intensivă.

22.07.1997 - externare.

**3.1.6.** D.E., necăsătorită, profesoară, sex: F, vârstă 42 ani, internată 25.02.97, externată 06.03.97.

Diagnostic la internare: Intoxicație acută voluntară cu amitriptilină. Comă gr. IV.

Din anamneză rezultă ca a ingerat 3650 mg (150 capsule) amitriptilină.

Buletin de analiză toxicologică: ciclobarbital, amitriptilină.

Istoric: comă de peste 10 ore.

Simptomatologie: comă de gr. IV, areflexie, convulsii, cianoză periferică, pupile midriatice, TA = 50 mm Hg, AV = 70 b/min, IOT + ventilație mecanică.

Tratament: terapie intensivă, antibiotice, dopamină, ventilație mecanică.

27.02.1997 - plasmafereză. Se scot 500 ml plasmă. IOT + ventilație mecanică, comă gr. IV, TA = 100 mm Hg.

S-au introdus: Haemacel 500 ml, ser fiziologic 1000 ml, glucoză 5% 500 ml.

01.03.1997 - conștientă

06.03.1997 - externare

16.07.1997 - externare

### 3.2. Discuții

Toți bolnavii supuși plasmaferezei au avut două căi de abord venos periferic și chiar o a treia, subclavie, în timpul aplicării metodei atunci când tensiunea era scăzută.

Presiunea arterială în decursul procedurii de plasmafereză a oscilat între valori nedeterminabile și 130 mm Hg, fiind considerată ca principal factor de risc, dar totodată și un prețios indicator al corectitudinii parametrilor de lucru aleși la un moment dat.

La bolnavii cu hipotensiune arterială, care nu au răspuns tratamentului de reechilibrare hidroelectrolitică s-a

administrat dopamină 2-3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$  pe pompa de infuzie. Sub acest tratament, presiunea arterială a oscilat între 90-110 mm Hg. Din aceasta cauză opțiunea pentru tratamentul prin plasmafereză a fost dificilă.

Măsurile de hidratare, reechilibrare hemodinamică și acidobazică au condus la menținerea în aceleași limite a valorilor formulei sangvine și a echilibrului acido-bazic. În același timp, celelalte valori ale examenelor paraclinice nu au fost modificate.

Concentrația fracției libere în plasmă și în urină a crescut semnificativ pe toată durata plasmaferezei fapt care demonstrează că prin eliminarea "depozitului" constituit de proteinele plasmatiche, fracția liberă este eliminată din compartimentele periferice ale organismului, accelerând procesul de detoxifiere și micșorând astfel efectele toxice induse de concentrațiile mari ale acestor produse.

Conștiința a revenit în decurs de 24-72 ore de la efectuarea plasmaferezei. Toți bolnavii au fost recuperați deși dozele ingerate au depășit cu mult doza letală. Transferul bolnavilor din Sectorul de Terapie Intensivă în Sectorul de stări postcritice a fost mult mai rapid. Externarea a fost rapidă la bolnavii fără complicații.

Nursing-ul a fost primordial în recuperarea intoxicațiilor. Spitalizarea bolnavilor a fost redusă substanțial.

Metoda de tratament prin plasmafereză deși presupune aparatură și accesorii specializate al cărui preț de cost este ridicat, prin recuperarea rapidă a bolnavilor reduce considerabil cheltuielile globale de spitalizare.

#### 4. Concluzii

Plasmafereza reprezintă o metodă de tratament eficient în intoxicațiile acute.

Bolnavii supuși plasmaferezei sunt recuperați într-un interval de timp semnificativ mai mic decât în cazul tratamentelor clasice. Datorită recuperării rapide a fost redusă mult frecvența complicațiilor. Cheltuielile de spitalizare sunt reduse substanțial.

Metoda necesită aparatură medicală și de laborator de înaltă performanță și personal medical și tehnic specializat și bine antrenat.

#### BIBLOGRAFIE

1. **AMA Panel on Therapeutic Plasmapheresis: Current status of therapeutic plasmapheresis and techniques**, *JAMA* 253:819-825, 1985

2. **Bril V., Ilse W.K., Pearce R., Dhanani A., Sutton D., Kong K.**: "Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome", *Neurology* 1996, 46:100-103

3. **Buffalo G.W., Heineken F.G.**: "Plasma volume nomograms for use in therapeutic plasma exchange", *Transfusion* 23:355-357, 1983

4. **Castro L.H.M., Ropper A.H.**: "Human immune globulin infusion in Guillain-Barré syndrome: worsening during and after treatment", *Neurology* 1993, 43:1034-1036

5. **Hartung H.I., Pollard J.D., Harvey G.K., Toyka K.V.**: "Immunopathogenesis and treatment of Guillain-Barré syndrome", *Part. 1* 1995, 18:154-164

6. **Irani D.N., Cornblath D.R., Chaudhry V., Borel C., Hanley D.F.**: "Relapse in Guillain-Barré syndrome after treatment with human immune globulin", *Neurology* 1993; 43:872-875

7. **Kasprisin D.O.**: "Techniques, indications and toxicity of therapeutic hemapheresis in children", *J. Clin. Apheresis* 5:21-24, 1989

8. **Key S.V., Forsburg M.**: "Therapeutic apheresis in childhood", *J. Clin. Apheresis* 5:87-90, 1990

9. **Klein H.G., Balow J.E., Dau P.C. et al.**: "Clinical application of therapeutic apheresis", *J. Clin. Apheresis* 3:1-92, 1986

10. **Leitman S.F., Kucera E., McLeod B. et al.**: "Guidelines for Therapeutic Hemapheresis", *American Association of Blood Banks Bethesda, MD*, 1992

11. **Palace J., Hughes R.**: "Guillain-Barré Syndrome", *Eur. J. Neurol.*, 1994, 1:21-27

12. **Peto R., Pike M.C., Armitage P. et al.**: "Design and analysis of randomised clinical trials prolonged observation of each patient: II analysis and examples", *Br. J. Cancer*, 1977; 35:1-39

13. **Rees J.H., Soudain S.E., Gregson N.A., Hughes R.A.C.**: "A prospective case control study to investigate the relationship Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barré syndrome", *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333:1374-1479

14. **Strauss R.G.**: "The current status of hemapheresis in the United States", *J. Clin. Apheresis*, 6:95-98, 1991

15. **The Guillain-Barré Syndrome Study Group**: "Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome", *Neurology* 1985; 35:1096-1104

16. **Winer J.B., Huges R.A.C., Osmond C.**: "A prospective study of acute idiopathic neuropathy: I clinical features and their prognostic value", *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 1988, 52:605:612