

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. lékařská fakulta



Mgr. Martina Křenová

**Studium trvalých následků intoxikací
hepatotoxickými a nefrotoxickými
látkami**

Autoreferát disertační práce

Praha 2007

Disertační práce byla vypracována v rámci postgraduálního doktorského studia biomedicíny, oborová rada Preventivní medicína. Práce vznikla na Toxikologickém informačním středisku Kliniky nemocí z povolání 1. LF UK a VFN v Praze.

Předkladatelka: Mgr. Martina Křenová
Toxikologické informační středisko
Klinika nemocí z povolání 1. LF UK a VFN
Na Bojišti 1
120 00, Praha 2
Tel.: 224 964 153
e-mail: mkren@lf1.cuni.cz

Školitelka: Prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc.

Oponenti: Doc. MUDr. Veronika Benešová, CSc.
Prof. MUDr. Miroslav Cikrt, DrSc.

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba disertační práce se koná dne.....v.....hodin
před komisí pro obhajoby disertačních prací, oborová rada Preventivní
medicína, 3. LF UK, Praha 10, Ruská 87, 100 00.

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Kamil Provazník, CSc.
Centrum preventivního lékařství 3. LF UK v Praze

OBSAH

1	ÚVOD	4
2	SOUČASNÝ STAV SLEDOVANÉHO PROBLÉMU.....	4
2.1	Toxické poškození jater.....	4
2.2	Toxické poškození ledvin	5
2.3	Průběh a prognóza intoxikací.....	5
2.4	Hepatotoxické a nefrotoxické látky v dotazech TIS	5
2.5	Etylénglykol.....	6
2.6	Muchomůrka zelená.....	7
3	CÍLE PRÁCE	8
4	METODIKA	8
4.1	Diagnóza intoxikace	8
4.2	Přehled dat	8
4.3	Statistické zpracování dat	9
5	VÝSLEDKY.....	9
5.1	Etylénglykol.....	9
5.1.1	<i>Souhrnná demografická a klinická data.....</i>	9
5.1.2	<i>Děti.....</i>	10
5.1.3	<i>Dospělí.....</i>	10
5.1.4	<i>Nefrotoxické účinky.....</i>	11
5.1.5	<i>Následné ambulantní sledování.....</i>	11
5.2	Muchomůrka zelená.....	12
5.2.1	<i>Souhrnná demografická a klinická data.....</i>	12
5.2.2	<i>Děti.....</i>	12
5.2.3	<i>Dospělí.....</i>	13
5.2.4	<i>Následné ambulantní sledování.....</i>	13
6	DISKUSE.....	14
6.1	Etylénglykol.....	14
6.2	Muchomůrka zelená.....	17
7	ZÁVĚR	20
8	SOUHRN	21
9	SUMMARY	23
10	NEJDŮLEŽITĚJŠÍ PRÁCE AUTORKY	24
11	NEJDŮLEŽITĚJŠÍ POUŽITÁ LITERATURA.....	25

1 ÚVOD

Játra a ledviny jsou vitálně důležité orgány, bývají však také velmi často místem toxického působení různých léčiv, chemických látek či přírodních toxinů.

Akutní nebo subakutní jaterní a ledvinné poškození je dnes nejčastěji důsledkem náhodného požití nebo inhalace chemických látek při domácích pracích nebo úmyslné intoxikace při suicidálním pokusu. Chronické poškození naproti tomu bývá častěji důsledkem profesionální expozice.

Dosud však nejsou objasněny všechny faktory, které jsou rozhodující pro úplné vyléčení pacienta po akutní intoxikaci hepatotoxickou nebo nefrotoxickou látkou bez trvalých následků. Cílené sledování akutního průběhu ani následků intoxikací látkami, které významně poškozují játra a ledviny, se v České republice neprovádí. Nejlepší přístup k informacím o těchto případech má Toxikologické informační středisko s celorepublikovou působností.

2 SOUČASNÝ STAV SLEDOVANÉHO PROBLÉMU

2.1 Toxické poškození jater

Prvním důvodem zvýšené citlivosti jater je jejich bohaté krevní zásobení. Protože 75 % je z krve portální, jsou játra při požití látky prvním orgánem, který se s ní setkává, a to v nejvyšší koncentraci. Druhým důvodem je metabolismus látek v játrech. Biotransformací vznikají zpravidla jejich metabolity, které jsou více polární a rozpustné ve vodě. Mohou vznikat i látky toxičtější nebo reaktivní metabolity s krátkou dobou existence, jejichž účinek nezdědka zasáhne právě játra.

Takto působící látky se dělí do dvou základních skupin: na pravé hepatotoxické látky (látky s obligatorní toxicitou) a na nepravé hepatotoxické látky (látky s fakultativní toxicitou). Do první skupiny se řadí většinou chemické látky, léčiva patří do druhé skupiny.

Na druhé straně mají játra obrovskou regenerační schopnost. Pokud dávka není tak vysoká, aby byl průběh otravy perakutní s úmrtím během několika dnů, začíná reparace jaterního parenchymu. Pozdním následkem expozice hepatotoxickým látkám mohou být i maligní tumory.

2.2 Toxické poškození ledvin

Primární funkcí ledvin je odstraňování odpadních látek z krve a jejich vylučování do moče. Bohaté krevní zásobování přivádí vysoké množství nejen tělu vlastních, ale i cizorodých chemických toxických látek. Škodlivé noxy nebo metabolity podléhají často tubulární sekreci nebo reabsorpci. V buňkách ledvinných tubulů může probíhat i biotransformace, vysoce reaktivní produkty působí in situ.

Nejčastější odpovědí ledvin na vysokou expozici toxické látky je akutní renální selhání. Ledviny dokáží výrazně zvýšit svoji exkreační funkci při poškození nefronů. Nicméně při chronické expozici nefrotoxické látky po vyčerpání kompenzačních mechanismů nastávají v přetížených glomerulech sklerotické změny a degenerace jejich kapilár.

2.3 Průběh a prognóza intoxikací

Informace ve světové i domácí literatuře jsou velmi omezené, pokud jde o prognózu dalšího vývoje onemocnění a vznik trvalých následků po prodělaných akutních intoxikacích. Není dostatek údajů o dalším průběhu toxického poškození jater a ledvin. Klíčovým zdrojem informací jsou v toxikologii kazuistiky intoxikací.

Vůči působení toxických látek jsou obecně více citlivé jaterní buňky centrizonální, nacházející se v centru jaterního lalůčku v blízkosti venae hepaticae s nižším zásobováním kyslíkem a živinami a zároveň s nejvyšší koncentrací cytochromu P450. U tohoto typu poškození se předpokládá, že dochází většinou k reparaci jaterního parenchymu. Naproti tomu závažnou prognózu mívá otrava noxou, která cíleně poškozuje buňky periportální, tj. oblast, ve které se tvoří nové hepatocyty. Jaterní buňky v tomto případě regenerují jen nepravidelně v ostrůvkovitých ložiscích, důsledkem je tedy rozvoj cirhózy s progredujícím funkčním poškozením.

Poškození buněk proximálních tubulů bývá většinou prognosticky příznivé. Ojedinele je poškozena i oblast glomerulů s možností ireverzibilního chronického renálního selhání. V závislosti na dávce a délce expozice jiných toxických látek se objevuje i intersticiální nefritida.

2.4 Hepatotoxické a nefrotoxické látky v dotazech TIS

Podle každoroční statistiky TIS tvořily dotazy na potenciálně hepatotoxické a nefrotoxické látky nezanedbatelnou část celkového množství (okolo 10 %).

Z širokého spektra léčiv, chemických látek a přírodních toxinů jsme soustředili pozornost pouze na dvě závažné noxy: na muchomůrku zelenou (*Amanita phalloides*), jako na příklad zdroje primárně hepatotoxických látek, a na etylénglykol, jako na zástupce primárně nefrotoxických látek. U obou nox je výhodné, že bývají požitý samostatně. Navíc identifikace spor muchomůrky zelené v toxikologických laboratořích je dostupná, stejně jako stanovení plazmatické koncentrace etylénglykolu. Obě otravy představují reálné smrtelné nebezpečí. Poškození jater či ledvin je ve srovnání s celkovým počtem intoxikovaných osob časté, proto je možné odhad prognózy relevantně založit na větším vzorku intoxikovaných pacientů.

2.5 Etylénglykol

Etylénglykol (etan-1,2-diol) je bezbarvá viskózní tekutina nasládlé chuti. Používá se nejčastěji jako hlavní složka (obsah asi 90 %) nemrznoucích směsí. Samotný etylénglykol (EG) je skoro netoxický, ale 80 % vstřebaného množství je v játrech působením alkoholdehydrogenázy a aldehyddehydrogenázy metabolizováno na toxické metabolity (na kyselinu glykolovou, glyoxylovou a šťavelovou), které způsobují metabolickou acidózu a podílejí se na nefrotoxicitě. Konečný metabolit, nerozpustné krystaly šťavelanu vápenatého, se hromadí v proximálních tubulech ledvin. Ucpávají je, mechanicky poškozuji a zároveň také působí přímo cytotoxicky na buňky tubulů. Následkem je akutní tubulární nekróza a dilatace tubulů.

Jako potenciální toxická dávka 100% EG se udává 0,20 ml/kg tělesné hmotnosti per os (asi 14 ml/70 kg) a minimální letální dávka 1,40–1,60 ml/kg tělesné hmotnosti per os, tj. asi 100 ml/70 kg. Toxická koncentrace EG v plazmě se odhaduje na 0,20 g/l a letální na 2,00 g/l.

K otravě dochází po vypití látky náhodou – záměnou za nealkoholický nebo alkoholický nápoj. Velká množství vypijí intoxikovaní záměrně při sebevražedném pokusu. Hlavními klinickými příznaky intoxikace jsou opilst bez zápachu alkoholu z dechu, deprese centrálního nervového systému, metabolická acidóza a poškození ledvin. Smrt nastává většinou oběhovým nebo kardiopulmonálním selháním, případně arytmií.

Léčbu je nutno zahájit co nejdříve. Kromě běžných opatření, jako jsou výplach žaludku v krátké době od požití a úprava vnitřního prostředí, zejména metabolické acidózy i.v. infúzí hydrogenuhličitanem sodným, je léčba založena na specifické terapii antidoty (etanolem, fomepizolem). Účinnou sekundární eliminační metodou je také hemodialýza.

Pravděpodobných faktorů ovlivňujících prognózu po požití EG je několik: požitá dávka EG, časový interval mezi otravou a zahájením léčby, závažnost klinických příznaků a metabolické acidózy při příjmu do nemocnice. Informace o dalším vývoji a možném trvalém poškození funkce ledvin jsou však velmi omezené.

2.6 Muchomůrka zelená

Muchomůrka zelená (*Amanita phalloides*; Am. ph.) je nejjedovatější houba, která roste v České republice.

Celá houba včetně výtrusů obsahuje dvě skupiny vysoce toxických látek – amatoxiny a falotoxiny. V houbě jsou nejvíce zastoupeny α , β a γ -amanitin. Jedná se o vysoce toxické látky, již dávka 0,1 mg/kg t.hm. může být letální pro dospělého člověka. Po vstřebání jsou rychle vychytávány do jater. Mechanismem jejich toxického účinku je inhibice buněčné proteosyntézy a postupná nekróza hepatocytů. Poškození ledvin (akutní tubulární nekróza) je způsobeno přímým cytotoxickým působením amanitinů, které jsou do ledvin transportovány krví i močí. Na vzniku renální insuficience se výrazně podílí také dehydratace.

Intoxikace Am. ph. probíhá ve dvou částech. Po delším období latence (obvykle 6–24 hodin) nastává první tzv. gastrointestinální fáze. Druhé, hepatorenální stadium, začíná druhý až třetí den po požití houby. Ke smrti dochází většinou čtvrtý až sedmý den intoxikace. Nejčastější příčinou úmrtí je selhání jater, selhání ledvin, rozvrat vnitřního prostředí a srdeční selhání.

Léčba se zahajuje výplachem žaludku, pokračuje se opakovaným podáváním velkých dávek aktivního uhlí. Současně se koriguje vodní a elektrolytová rovnováha. Dále se aplikují látky, které mají efekt antidota. V současné době se preferuje terapie i.v. silibininem, novinkou v léčbě je využití N-acetylcysteinu. V minulosti se hojně používaly benzylpenicilin a ceftriaxim. Od provedení sekundárních eliminačních metod se ustupuje. Při závažném poškození jater je mnohdy jediným řešením jejich transplantace.

Jako prognosticky významné faktory se po požití Am. ph. ukázaly: pokles protrombinového indexu, stupeň jaterní encefalopatie, závažnost hypoglykémie, hyperbilirubinémie, zvýšení aktivity ALT, AST v séru, koncentrace kreatininu v séru a věk pacienta. Nicméně v prognóze intoxikací zůstává stále mnoho nejasného, informace o dlouhodobém vývoji jaterních lézí jsou nedostatečné a neúplné.

3 CÍLE PRÁCE

Předmětem práce je popsat a zhodnotit průběh akutních intoxikací po požití EG a Am. ph. Cílem je přinést nové údaje o vývoji zdravotního stavu intoxikovaných osob během hospitalizace a zejména po odeznění akutní fáze intoxikací. Bude zjištěno, u jak velkého podílu osob se funkce jater nebo ledvin neupraví k normě během 4 týdnů po otravě, a bude sledován vývoj toxické léze v různém časovém odstupu od požití toxické noxy.

Cílem práce je dále vyhodnotit faktory, klinické a biochemické nálezy běžně dostupné lůžkovým a ambulantním zdravotním zařízením, které jsou pro zhojení toxické léze rozhodující, a za jakých podmínek dochází k úpravě funkce ledvin nebo jater ad integrum.

Tyto podklady budou využity při doporučení případných změn v terapeutických postupech.

4 METODIKA

4.1 Diagnóza intoxikace

V evidenci dotazů TIS byly vyhledány retrospektivně v letech 2000–2004 případy hospitalizovaných pacientů pro intoxikaci EG a Am. ph. Údaje o dalších osobách v souboru byly získány v databázích toxikologických laboratoří na území celé České republiky.

Pacient byl zařazen do studie, pokud vypil dokumentované množství EG nebo byla laboratorně stanovena plazmatická koncentrace EG. V případě intoxikace Am. ph. byla předpokladem identifikace houby mykologem, mikroskopický průkaz spor Am. ph. ve zvracích či ve stolici, případně typický dvoufázový klinický průběh intoxikace se závažným poškozením jater či ledvin po požití jídla s houbami.

4.2 Přehled dat

K analyzovaným datům ze zdravotnické dokumentace pacienta patřily: věk pacienta (dítě bylo definováno jako osoba mladší patnácti let), pohlaví, dávka a důvod požití toxické noxy, časový interval mezi intoxikací a zahájením léčby (u Am. ph. navíc doba od požití k projevu prvních gastrointestinálních symptomů), klinické příznaky otravy, počet dní hospitalizace a anamnestické údaje, týkající se předchozího poškození ledvin či jater.

Laboratorní data zahrnovala: parametry funkce jater (aktivitu aspartátaminotransferázy – AST, alaninaminotransferázy – ALT, alkalické fosfatázy – ALP, γ -glutamyltransferázy – GMT a koncentraci celkového bilirubinu v séru, dále protrombinový index), parametry funkce ledvin (koncentraci kreatininu a močoviny v séru), plazmatickou koncentraci EG a acidobazickou rovnováhu krve.

Informace o léčbě se soustředily na podávání antidot a na provedení sekundárních eliminačních metod. Byl zaznamenán výsledek ultrasonografického a bioptického vyšetření jater či ledvin v případech, kdy byly tyto metody použity.

Pokud byla při propuštění pacienta z nemocnice stále zvýšena jeho aktivita jaterních aminotransferáz nebo koncentrace kreatininu v séru, bylo většinou ošetřujícím lékařem doporučeno následné sledování pacienta na specializovaném pracovišti (v hepatologické, nefrologické či interní ambulanci). Další vývoj jaterního a/nebo ledvinného poškození byl hodnocen v následujících měsících laboratorním stanovením stejných parametrů funkce jater a ledvin.

4.3 Statistické zpracování dat

Ke statistickému zpracování výsledků byl použit software Excel 2003 (Microsoft Corporation, ČR) a QCExpert (Trilobite, ČR). Výběr statistického testu byl vždy optimalizován na konkrétní vlastnosti testovaných souborů. Hladina významnosti α byla zvolena na 0,05.

Ve všech skupinách bylo pomocí výpočtu šikmosti a špičatosti prokázáno, že výsledky vykazovaly normální statistické rozdělení. Testování bylo provedeno Snedecorovým F-testem a dvouvýběrovým t-testem s rovností nebo nerovností rozptylů. Pro měření síly lineární závislosti mezi dvěma spojitými číselnými náhodnými veličinami byl použit Pearsonův korelační koeficient.

5 VÝSLEDKY

5.1 Etylénglykol

5.1.1 Souhrnná demografická a klinická data

Z let 2000–2004 bylo získáno 206 propouštěcích zpráv pacientů intoxikovaných EG. V souboru jednoznačně převažovala náhodná i sebevražedná požití dospělými muži (71 %) a dospělými ženami (17 %) nad

náhodnými otravami u dětí (12 %). Celkem zemřelo pouze 24 dospělých, tj. 13 % ze všech dospělých pacientů.

5.1.2 Děti

Všech 24 dětí požílo EG náhodou, nebyl u nich zaznamenán sebevražedný pokus EG ani úmrtí. Nejnižší udaná dávka, kterou děti vypily, představovala jeden doušek (asi 10 ml), nejvyšší množství bylo 2–3 doušky (30 ml).

Z příznaků otravy EG se u tří dětí vyskytlo spontánní zvracení, u jiných tří osob excitace, poruchy rovnováhy a somnolence. Byla naměřena mírná metabolická acidóza (průměrný pokles pH na 7,38) u 10 dětí.

Etanol byl podán pro první pomoc celkem sedmkrát, jiných 14 dětí bylo léčeno tímto antidotem při hospitalizaci v nemocnici. Z možných nežádoucích účinků etanolu se objevilo jen jednou zvracení a třikrát somnolence. Hypoglykémie se nevyskytla. Léčení hemodialýzou si nevyžádal stav žádného otráveného dítěte.

5.1.3 Dospělí

Ze 71 pacientů, kteří požíli EG náhodou a byli schopni upřesnit velikost dávky EG, vypili dospělí nejčastěji (39krát) množství do 30 ml (okolo 1 doušku), 15krát mezi 30–60 ml (okolo 2 doušek) a 17krát asi 60–100 ml (3 doušky).

Čtvrtina dospělých pacientů se k vypití EG uchýlila v sebevražedném úmyslu. Často se jednalo o požití kombinace látek: v 37 % s etanolem, v 10 % s léčivem. Průměrná dávka byla u této skupiny významně vyšší (339 ml) než u skupiny náhodného požití (67 ml), čemuž odpovídá i průměrná plazmatická koncentrace EG 2,37 g/l ve srovnání s 0,51 g/l.

U dospělých, kteří požíli EG se sebevražedným záměrem, byly také průměrný časový interval (10,0 hodin), délka hospitalizace (14 dní) a nejvyšší koncentrace kreatininu v séru (390 μ mol/l), naměřená během hospitalizace, významně vyšší a také průměrné snížení pH krve bylo významně vyšší (pH 7,15) než u dospělých, kteří se intoxikovali EG omylem (4,6 hodin; 7,7 dní; 100 μ mol/l; pH 7,31).

U všech pacientů korelovala délka časového intervalu mezi požitím EG a hospitalizací s délkou hospitalizace a s nejvyšší koncentrací kreatininu v séru během hospitalizace. U osob, které požíly více než 150 ml EG, korelovalo vypité množství EG s nejvyšší koncentrací kreatininu v séru a se závažností metabolické acidózy během hospitalizace. Všichni intoxikovaní EG, u kterých byla zjištěna závažná metabolická acidóza (pH < 7,20), požíli

vždy více než 150 ml tekutiny a byli přijati do nemocnice v kómatu za dobu delší než jedna hodina od otravy EG.

Raritou byly čtyři suicidální pokusy EG u 30letého muže, bezdomovce s depresivní bipolární poruchou léčenou kombinací antidepresiv. Tato kazuistika je ojedinělá tím, že dobře dokumentuje zotavení tohoto muže po každé intoxikaci zcela bez následků. Průběh otravy pravděpodobně ovlivnila rychlá léčba etanolem nebo hemodialýzou, někdy také současně požití nápoje s obsahem etanolu.

Otrava EG jako příčina smrti byla uvedena u 24 dospělých pacientů. Bezprostřední příčinou úmrtí bylo kardiopulmonální selhání v kombinaci s metabolickým rozvratem vnitřního prostředí, případně se sepsí. Výše požitých dávek nebyly objasněny, závažné otravy EG byly potvrzeny stanovením plazmatických koncentrací EG (průměrná hodnota 2,77 g/l) u 18 pacientů. Všichni byli při přijetí do nemocnice v kómatu se závažnou metabolickou acidózou (průměrné pH 6,81).

Osoby, které přežily otravu EG, byly mladší, jejich plazmatická koncentrace EG byla významně nižší a také snížení pH krve bylo signifikantně nižší než u pacientů, kteří následkem intoxikace EG zemřeli.

5.1.4 Nefrotoxické účinky

Z celkového počtu 182 pacientů, kteří přežili akutní fázi intoxikace EG, se známka nefrotoxického poškození (koncentrace kreatininu v séru > 110 $\mu\text{mol/l}$), objevila u 50 osob. U 19 z nich se tato hodnota upravila k normě do jednoho měsíce od otravy EG, u 31 byla i po této době stále zvýšena nad fyziologickou mez (průměrná koncentrace kreatininu v séru 218 $\mu\text{mol/l}$).

U dospělých, u kterých se koncentrace kreatininu v séru normalizovala do jednoho měsíce od otravy EG, byly: průměrná velikost dávky EG, plazmatická koncentrace EG, délka hospitalizace a nejvyšší koncentrace kreatininu v séru během hospitalizace signifikantně nižší a také průměrné snížení pH krve významně nižší než u dospělých, u kterých přetrvávala zvýšená koncentrace kreatininu v séru nad horní hranici fyziologické normy za dobu delší než jeden měsíc od intoxikace EG.

5.1.5 Následné ambulantní sledování

Ambulantní nefrologické sledování bylo doporučeno všem 34 pacientům, kteří byli propuštěni z nemocnice ze zvýšenou koncentrací kreatininu v séru nad 110 $\mu\text{mol/l}$. Celkem jsme nakonec dlouhodobě sledovali 21 osob, protože 12 pacientů se na další kontroly vůbec

nedostavilo. Jeden muž přerušil sledování za 19 měsíců od otravy EG, i když jeho koncentrace kreatininu v séru nebyla stále ještě v normě.

U 18 z 21 sledovaných pacientů se jejich renální funkce zcela upravily. Ve 13 případech k tomu došlo během půl roku a u 3 osob v rozmezí 8–24 měsíců po otravě. U 5 osob při poslední kontrole v době za 19–50 měsíců nebyla zatím úprava ledvinných funkcí zaznamenána, nicméně hemodialýza již u nich také nebyla nutná. U dvou mužů s koncentracemi kreatininu v séru 119 $\mu\text{mol/l}$ bylo ukončeno nefrologické sledování, i u nich se předpokládá kompletní uzdravení. Hlavními příčinami delší rekonvalescence u posledních tří mužů, s koncentrací kreatininu v séru 137–200 $\mu\text{mol/l}$ za 19–26 měsíců po otravě, bylo nejzávažnější renální poškození v akutní fázi otravy u pacientů ve vysokém věku s hypertenzí nebo s onemocněním ledvin v anamnéze.

5.2 Muchomůrka zelená

5.2.1 Souhrnná demografická a klinická data

Z celkového počtu 37 osob intoxikovaných Am. ph. v letech 2000–2004 bylo pět dětí (průměrného věku 6,2 let) a 32 dospělých (průměrného věku 42 let).

Průměrný časový interval mezi požitím Am. ph. a výskytem prvních gastrointestinálních příznaků představoval 12 hodin a průměrný interval do hospitalizace byl 27 hodin. Základem terapie bylo opakované podávání aktivního uhlí (82 %), dále byli pacienti léčeni antidoty (70 % benzylpenicilinem, 3 % N-acetylcysteinem) a sekundárními eliminačními metodami (39 % hemoperfúzí, 24 % forsírovanou diurézou, 15 % hemodialýzou). Z projevů intoxikace dominovaly gastrointestinální potíže (76 % zvracení, 62 % průjem, 22 % bolesti břicha), jaterní selhání s koagulopatií a encefalopatií (24 %) a renální selhání (18 %). Zemřeli dva lidé pátý den po intoxikaci Am. ph.

5.2.2 Děti

Všech 5 dětí snědlo Am. ph. náhodou. Čtyři děti povečeřely společně polévku údajně pouze z hřibovitých hub, které byly sbírány rodiči. Pro všechny tyto děti byly společné jen opakované zvracení a průjem. Poslední tříletá holčička byla přijata do nemocnice v bezvědomí s křečemi a edémem mozku, během dne se rozvinulo akutní hepatorenální selhání (ALT 307,60 $\mu\text{kat/l}$, AST 326,90 $\mu\text{kat/l}$, kreatinin 316 $\mu\text{mol/l}$). Dodatečně matka až třetí den od prvních příznaků své dcery uvedla, že dítě mohlo sníst v lese bez dozoru neznámou houbu. Navzdory léčbě (výplachu žaludku, aktivnímu

uhlí, benzylpenicilinu, silymarinu) se u holčičky zhoršovalo vědomí (encefalopatie III. stupně), narůstala tachypnoe, progredovalo fulminantní jaterní i renální selhání. Batole zemřelo pátý den po požití houby na selhání srdce.

5.2.3 Dospělí

U 14 dospělých osob nebyly laboratorní markery jaterního a/nebo ledvinného poškození během hospitalizace alterovány. Z této skupiny snědlo sedm přítelkyň společně k večeři pokrm údajně z hřibovitých hub. Kromě zvracení se u žádné ženy neobjevily jiné příznaky otravy. Podobně se pouze mírné zažívací potíže vyskytly po požití Am. ph. v houbovém jídle (údajně jen ze žampionů nebo pýchavek) u čtyř jiných pacientů. Tři osoby, s abúzem alkoholu v anamnéze, požily nezávisle na sobě každý po jedné čerstvé plodnici Am. ph. v sebevražedném úmyslu. První muž se současně ještě intoxikoval směsí léčiv. Druhý muž si nadrobil jednu plodnici houby do burčáku a malé množství směsi vypil. Alkoholička se intoxikovala jednou usušenou plodnicí Am. ph. Všichni tři pacienti se dostavili sami do jedné hodiny od otravy do nemocnice. Byla u nich okamžitě zahájena specifická terapie, a proto se u nich nevyskytly žádné příznaky otravy.

Celkem u 18 pacientů byly po otravě Am. ph. alterovány jejich laboratorní biochemické markery jaterního a/nebo ledvinného poškození během hospitalizace i při propuštění z nemocnice. Z této skupiny zemřel jeden muž za pět dní po požití smaženice ze tří hub, údajně žampionů, krátce po operaci transplantace jater v důsledku oběhového selhání.

U dospělých, u kterých byly sledované laboratorní markery funkce jater ledvin alterovány, byl průměrný protrombinový index signifikantně nižší (PI 40,9 %). Naopak, průměrná aktivita jaterních enzymů (ALT 59,14 μ kat/l; AST 49,02 μ kat/l), koncentrace celkového bilirubinu v séru (51,6 μ mol/l), koncentrace kreatininu v séru (292,3 μ mol/l) a délka hospitalizace (16,7 dní) byly signifikantně vyšší než u dospělých, jejichž stejné markery nebyly alterovány (PI 69,4 %; ALT 0,51 μ kat/l; AST 0,60 μ kat/l; 13,9 μ mol/l; 86,5 μ mol/l).

5.2.4 Následné ambulantní sledování

Celkem 17 pacientů bylo propuštěno s přetrvávajícím poškozením jater, čtyři osoby s poškozením ledvin. V této době byla aktivita jaterních aminotransferáz v séru zvýšena jen 2–5x, koncentrace kreatininu v séru pouze 2x. Pět osob nebylo pravděpodobně dále sledováno.

Funkce jater se upravila u všech 12 sledovaných osob (u 8 osob do 1 měsíce, u 3 osob do 6 měsíců a u 1 muže do 18 měsíců po otravě).

Funkce ledvin se upravila u 2 osob do 9 měsíců a do 2 let po otravě. U 69leté ženy přetrvávalo renální poškození ještě za 20 měsíců od otravy Am. ph., kdy tato žena zemřela. Podstatná je jistě skutečnost, že tato pacientka byla handicapována agenezí jedné ledviny a trpěla závažnými nemocemi, jako jsou diabetes mellitus, hypertenze a fibrilace síní. Koncentrace kreatininu v séru nebyla u ní v té době významně zvýšena (137 μ mol/l), selhání ledvin nebylo nejspíše příčinou smrti.

Jediná pacientka musela být pro trvalé selhání ledvinných funkcí zařazena do chronického hemodialyzačního programu. Hemodialýzy jsou prováděny pravidelně třikrát týdně (kreatinin před dialýzou bývá kolem 620 μ mol/l, po dialýze 380 μ mol/l), dále je žena léčena pro sekundární anémii a hyperparathyreózu. Vzhledem k obezitě (BMI 34) nebyla zatím zařazena do transplantčního programu. Její zdravotní stav se významně nemění čtyři roky po pravděpodobné otravě Am. ph., což je v tomto souboru osob zcela ojedinělé.

6 DISKUSE

6.1 Etylénglykol

Naše analýza zaměřená na průběh a léčbu intoxikovaných pacientů po požití EG je jedinou prací svého druhu na toto téma v České republice. Muži jsou částí populace, která bývá více ohrožena. Důležitým faktorem je jistě častější kontakt mužů s nemrznoucími přípravky s obsahem EG při údržbě automobilů.

Dokumentovaný přehled intoxikací u dětí v České republice přinesl velmi příznivé informace. Nebylo zaznamenáno úmrtí a u žádného dítěte se navíc nevyskytly závažné příznaky intoxikace. Dobrá prognóza byla ovlivněna nízkou požitou dávkou EG, velmi krátkým intervalem mezi intoxikací a hospitalizací, časným vyvoláním zvracení, provedením výplachu žaludku a zahájením léčby antidotem v rámci první pomoci u sedmi dětí většinou v krátké době do jedné hodiny.

Naše výsledky dokazují, že v České republice a podobně i v celé Evropě, kde je velmi rychle dosažitelná lékařská péče, nepředstavuje podání etanolu dětem v definované dávce v rámci první pomoci ani v domácím prostředí žádné riziko. Velkou výhodou etanolu proti fomepizolu je snadná dostupnost pro laiky i bez lékařského předpisu. Hemodialýza, jako

invazivní léčebná metoda s velkými riziky, může najít uplatnění jen ve výjimečných případech, kdy dítě vypije letální dávku a není mu poskytnuta rychlá léčba antidotem.

Osoby, které požily EG omylem, vypily nízké dávky v rozpětí 30–100 ml (1–3 doušků). Vysoké riziko náhodného požití u všech pacientů představuje vždy přelití kapaliny do neoznačených lahví (nejčastěji od nealkoholických nápojů). Tyto otravy byly spojeny nejvýše s mírnými klinickými příznaky i u pacientů, kteří nebyli léčeni etanolem. Vždy je u těchto osob důležitá observace v nemocnici minimálně 24 hodin a sledování důležitých biochemických parametrů vnitřního prostředí a funkce ledvin. Většinou postačuje jen léčba etanolem. Hemodialýza by měla být použita jen tehdy, jsou-li jasně splněna všechna indikační kritéria.

U osob, které požily EG úmyslně nebo záměnou za alkoholický nápoj, se požití množství (většinou 100 ml a více) pohybovalo v oblasti letální dávky. Tito pacienti prodělali zpravidla závažný průběh intoxikace, který vedl k selhání funkce ledvin a vyžádal si opakovanou léčbu antidotem i hemodialýzou. Současné náhodné vypití EG s alkoholickými nápoji vedlo k mírnějším průběhům otravy. Množství čtyřnásobně i pětinašobně vyšší, než je dávka potenciálně letální, nevyvolalo v kombinaci s etanolem žádné příznaky otravy. Desetinásobná dávka byla přežita bez následků i po 24 hodinovém intervalu mezi intoxikací a léčbou.

Mortalita 13 % ve sledovaném souboru 182 dospělých osob po intoxikaci EG patří mezi nejnižší publikované hodnoty. Nízkou mortalitu našich dospělých pacientů nepochybně ovlivnilo časné zahájení léčby etanolem a hemodialýzou, protože 59 % všech dospělých bylo přijato do 6 hodin a dokonce 83 % osob do 24 hodin od požití.

V naší práci jsme se soustředili na nefrotoxické působení EG. Zjistili jsme, že u čtvrtiny pacientů se projevil toxický účinek EG na ledviny i při podávání antidota etanolu. Mezi faktory, které významně zvyšovaly rozvoj nefrotoxicity u intoxikovaných osob, patřilo hlavně množství EG – dávka nad 150 ml byla spojena se závažnějšími příznaky intoxikace – a délka časového intervalu mezi otravou a hospitalizací (resp. zahájením léčby etanolem).

Studie byla zaměřena na zjištění prognostických faktorů, které by napověděly, o jak závažnou intoxikaci se bude v konkrétním případě jednat, není-li známa požitá dávka EG.

U skupiny zemřelých byl ve srovnání s ostatními dospělými pacienty významný rozdíl v závažnosti metabolické acidózy během hospitalizace.

S metabolickou acidózou s $\text{pH} < 7,20$ úzce souvisel i stupeň deprese CNS. Plazmatická koncentrace EG nekorelovala s klinickými příznaky otravy. S klinickou závažností otravy obvykle lépe koreluje plazmatická koncentrace kyseliny glykolové. Pro optimální rozhodnutí o terapii by bylo ideální současně stanovit oba parametry. Stanovení koncentrace kyseliny glykolové však není na rozdíl od stanovení koncentrace EG běžně dostupné nejen v České republice, ale ani ve většině zemí Evropy a v USA.

Těžiště naší práce spočívalo v hodnocení reverzibility renálního poškození pacientů, neboť údajů o případných následcích otrav EG je málo, zejména když vezmeme v úvahu, že jde o relativně častou intoxikaci.

Doba úpravy ledvinných funkcí do jednoho měsíce od začátku intoxikace závisela zejména na požití dávce, na závažnosti zvýšení koncentrace kreatininu v séru a na poklesu pH krve během hospitalizace.

Kompletní úprava ledvinných funkcí nastala u 15 z 21 dlouhodobě sledovaných osob. Uvedené výsledky ambulantního sledování dokazují, že většinou není doba potřebná k normalizaci koncentrace kreatininu v séru u pacientů po intoxikaci EG delší než půl roku. U všech osob klesala vždy koncentrace kreatininu nejrychleji v prvních šesti měsících.

Časové intervaly mezi nefrologickými návštěvami a frekvence kontrol byly u jednotlivých osob velmi rozdílné, protože pacienti byli sledováni u různých lékařů a také jejich vztah k pravidelnému sledování nebyl vždy dobrý. Z těchto důvodů je pravděpodobné, že u dvou pacientů byla skutečná doba potřebná k úpravě jejich renálních funkcí mnohem kratší než uvedených 19 a 24 měsíců, protože mezi jejich dvěma posledními kontrolami byl celý rok.

U další tří pacientů je předpoklad, že se jejich renální funkce zcela upravily. U těchto osob však není známa přesná doba, protože všechny měly při posledním vyšetření v rozmezí 19–50 měsíců po otravě EG stále ještě mírně zvýšené, maximálně o $10 \mu\text{mol/l}$, koncentrace kreatininu v séru. Nicméně tyto hodnoty jevíly po celou dobu sledování výraznou tendenci k poklesu. U žádného tohoto pacienta nebyl znám z anamnézy žádný údaj, který by mohl negativně ovlivnit velmi příznivý vývoj úpravy jejich ledvinných funkcí.

Jen u tří posledních osob přetrvávala během sledování zvýšená koncentrace kreatininu v séru nad horní hranici fyziologické normy.

Toxické působení metabolitů EG zhoršilo na sedm měsíců renální funkce muže s chronickou renální insuficiencí na podkladě vaskulární

nefrosklerózy, ale po této době se opět stabilizovaly na hodnotách blízkých údajům před otravou.

Nejzávažnější poškození ledvin po otravě EG bylo popsáno u dvou nejstarších pacientů (70 let a 66 let). Je přitom známo, že asi 25 % jedinců starších 60 let má renální vaskulární onemocnění s hypertenzí. Také chronická hypertenze vede k nefroskleróze, která je častým podkladem selhání ledvin. Protože u prvního pacienta za tři a půl roku sledování koncentrace kreatininu v séru velmi výrazně poklesla (za 1134 na 220 $\mu\text{mol/l}$), předpokládáme, že tento pozitivní průběh bude pokračovat a že úprava jeho renálních funkcí je možná. Druhý muž je sledován zatím dva a půl roku (poslední hodnota kreatininu v séru 160 $\mu\text{mol/l}$). Je pravděpodobné, že i u něj dojde k úpravě.

I přes doporučené nefrologické sledování se celkem 11 osob k lékaři již nedostavilo, jedna žena přišla jen jednou. Vzhledem k pozitivnímu průběhu intoxikace u ostatních pacientů, a proto, že tito pacienti byli hospitalizováni po krátkou dobu a že jejich průměrná koncentrace kreatininu v séru byla zvýšena maximálně dvakrát, lze předpokládat, že se jejich renální funkce postupně také upravily k normě. V případě závažných klinických příznaků ledvinného poškození by se k lékaři pravděpodobně dostavili. Pochopitelně nelze zcela vyloučit, že byli léčeni na jiném oddělení nebo v jiném městě.

6.2 Muchomůrka zelená

Záliba ve sběru hub je v naší populaci vysoká. Mortalita 5 % se pohybovala v rozmezí hodnot udávaných v současné světové literatuře.

V našem souboru převládali pacienti, kteří se Am. ph. nechtěně náhodně intoxikovali z houbového jídla. Kromě žampionů a holubinek byly udávány i jiné houby (například hadovka smrdutá), u mladých plodnic dokonce houby zcela odlišné (jako pýchavka či houby hřibovité). Kupodivu dosti často dostávaly houbový obtížně stravitelný pokrm i malé děti. K tragickému úmrtí 3leté holčičky došlo k situaci, kdy nebyla dostatečně hlídána dospělým člověkem.

Pouze u 15 % osob byla Am. ph. použita cíleně k sebevražednému pokusu. Převážně se jednalo pouze o demonstrativní pokusy. Tři dospělí pacienti se sami krátce po požití dostavili do nemocnice, kde zejména okamžitá dekontaminační léčba dokonce zabránila rozvoji intoxikace.

Až na ojedinělé výjimky pokusů není skutečné množství požitých Am. ph. u našich pacientů známo. Kvantifikaci nelze očekávat ani od

mikroskopického mykologického vyšetření spor, které je většinou v České republice dostupné.

Přestože byl výplach žaludku proveden u 26 našich pacientů, pouze tři dospělí byli hospitalizováni v krátké době od intoxikace bez předcházejícího zvracení. U ostatních osob byl proveden zbytečně, v některých případech dokonce za tři dny od intoxikace. Aplikace aktivního uhlí pravděpodobně přispěla k dobrému klinickému průběhu u většiny intoxikovaných (u 82 %).

Specifická léčba otrav Am. ph. je založena na časném podávání antidot (do 48 hodin). Tato základní podmínka nebyla splněna v našem souboru jen třikrát. Problémem je spíše účinnost jednotlivých léčiv a názory na jejich podávání.

Ve sledovaných letech 2000–2004 byla léčba intoxikace Am. ph. prováděna β -laktamovými antibiotiky (benzylpenicilem, cefazidimem). Nicméně u obou látek chybí jednoznačné důkazy účinnosti v klinické praxi. Vliv benzylpenicilinu na průběh otrav v naší skupině osob nelze zhodnotit, i když byl použit v 76 % případů, protože většina z nich byla léčena kombinací několika léčiv. U žádného pacienta nebyla zaznamenána alergická reakce jako nežádoucí účinek jeho podávání.

Všeobecně preferované antidotum první volby je v posledních letech silibinin. V České republice nebyl do roku 2003 i.v. silibinin dostupný (přípravek Legalon SIL[®]). Od roku 2004 jej TIS nabízel ze svých zásob. Přípravek není stále u nás registrován, jeho dovoz podléhá pravidlům mimořádného dovozu přes Státní ústav pro kontrolu léčiv jako přípravek specifického léčebného programu. I když jej TIS při léčbě otravy Am. ph. doporučoval jako lék první volby asi od roku 2001, nebyl v žádném případě intoxikace použit. Lékaři zřejmě preferovali podávání benzylpenicilinu dostupného v každé nemocnici. V současné době je již Legalonu SIL[®] volně dostupný přes lékárny pro každou nemocnici, což usnadňuje jeho použití.

Nejnovějším poznatkem je používání N-acetylcysteinu jako léku druhé volby při otravě Am. ph. V naší studii byl však použit pouze při léčbě jednoho pacienta, jeho vliv nelze proto hodnotit.

Je překvapivé, jak často podávali ošetřující lékaři kyselinu thioktovou (ve 49 % případů), jejíž efekt nebyl v minulosti vůbec potvrzen, a ve sledovaném období ji TIS ani nedoporučoval používat. Pravděpodobně u lékařů přetrvávaly znalosti z dřívějších let, kdy byla doporučována.

V našem souboru pacientů byla navzdory rozporuplným údajům o účinnosti sekundárních eliminačních metod hemoperfúze použita ve 39 %

a hemodialýza v 15 % našich případů. Zřejmě ještě doznívaly optimistické názory z předchozích let, že uvedené metody mohou významně zvrátit průběh řady intoxikací včetně této.

Středem našeho zájmu bylo hepatotoxické a nefrotoxické působení amanitinů, které bylo potvrzené u intoxikovaných osob zvýšením sledovaných laboratorních biochemických markerů funkce jater a ledvin nad fyziologickou mez. Ze všech našich 37 pacientů se projevil toxický účinek Am. ph. na játra u 19 osob. Naopak nefrotoxické působení bylo zaznamenáno jen u 9 osob, ale u 5 z nich se jednalo o následek dehydratace při úporném zvracení a průjmeh. Pouze u čtyř osob je předpoklad primárního toxického působení amanitinů na ledviny.

Pozitě množství hub při intoxikaci Am. ph. ovlivňuje nejvíce rozvoj a závažnost projevů jaterního i ledvinného poškození. Přesný počet plodnic se však zjišťuje velmi obtížně. Pokud je Am. ph. přimíchána s jedlými houbami do uvařeného jídla, není již možné skutečné množství jedovaté houby zjistit.

V naší studii jsme se zaměřili na určení prognostických faktorů, jednoduchých a běžně dostupných, které by byly užitečné k odhadování, o jak závažnou otravu se bude v konkrétním případě jednat. Nebyl potvrzen vliv časové latence mezi požitím houby a prvními gastrointestinálními příznaky ani mezi požitím houby a hospitalizací na rozvoj toxického poškození jater nebo ledvin po požití Am. ph. Naopak jsme potvrdili prognostický význam laboratorních markerů funkce jater a ledvin, zejména poklesu protrombinového indexu pod 25 % a současně zvýšení koncentrace kreatininu v séru nad horní hranici fyziologické normy. Nelze také vyloučit, že by přežil i dospělý pacient, který zemřel při transplantaci jater, kdyby nebyl býval byl operován.

V naší práci nás nejvíce zajímala reverzibilita jaterního a ledvinného poškození po intoxikaci Am. ph. I když otravy touto houbou nejsou časté, postižení jater nebo ledvin může být závažné. Údaje o případných následcích jsou však velmi omezené.

Na následné ambulantní interní, hepatologické nebo nefrologické kontroly docházelo v různých časových intervalech celkem 12 našich pacientů ze 17, kterým bylo při propuštění z nemocnice toto sledování doporučeno.

U všech 12 osob, které měly při propuštění z nemocnice zvýšenu aktivitu jaterních aminotransferáz, se jaterní poškození upravilo ad

integrum. Tyto výsledky potvrzují původní myšlenku, že centrizonální jaterní léze se hojí nejen rychle, ale i pravděpodobně zcela bez následků.

Jen u dvou pacientů ze čtyř, kterým bylo doporučeno nefrologické sledování, se jejich alterované laboratorní parametry funkce ledvin upravily k normě. Potřebná doba k úpravě těchto markerů byla u nich vždy podstatně delší než v případě jaterního poškození. U jednoho muže se negativně uplatnil nejspíše vliv hyperplazie prostaty.

Pouze u 69leté pacientky s agenezí jedné ledviny, s hypertenzí a s diabetem přetrvávalo renální poškození i za dvacet měsíců po otravě Am. ph., kdy zemřela. Na rozvoji renálního poškození se u ní kromě zmíněných závažných onemocnění podílela také třídní latence mezi otravou a hospitalizací a výrazná dehydratace v důsledku opakovaného zvracení a průjmů.

U jediné ženy v našem souboru přetrvává poškození ledvin i za čtyři roky od intoxikace. Nefrologové předpokládají, že bude již trvalé. Nutností je provádění hemodialýz třikrát týdně. U této ženy nebyla mikroskopická analýza spor po týdenní latenci mezi pravděpodobnou otravou a hospitalizací již provedena. Žena při dotazech uvedla požití jídla z bedel. Není příliš pravděpodobná možnost intoxikace toxickými bedlemi, které se také vyskytují na našem území, obsahují amatoxiny a mohou způsobovat faloidní typ houbové otravy. Jde však o malé houby, odlišného vzhledu, připomínající spíše špičku trávní. Nelze však v tomto případě vyloučit požití jiné nefrotoxické houby, zejména pavučince plyšového, pro nějž je typické trvalé poškození.

Pět osob, kterým bylo ambulantní sledování při propuštění z nemocnice doporučeno, se na další kontroly se nedostavilo. Vzhledem k tomu, že u nich nebylo zvýšení laboratorních biochemických markerů jaterního poškození závažné (alterovaná aktivita ALT nebo AST byla srovnatelná s osobami, u kterých došlo k jejich úplné normalizaci) a že žádný pacient nemusel být po propuštění z nemocnice hemodialyzován, lze předpokládat kompletní úpravu jejich jaterních i ledvinných funkcí.

7 ZÁVĚR

Chemické látky působící primárně na játra a ledviny se v našich domácnostech či v pracovním prostředí vyskytují spíše výjimečně. K otravě může dojít náhodným nebo záměrným požitím toxické chemické látky nebo vysoké dávky léčiva, inhalací toxického rozpouštědla nebo pokrmem z jedovaté houby. Intoxikace těmito látkami ohrožují vitální funkce

pacienta. Zpravidla přitom dochází k vysoké elevaci hladin laboratorních markerů jaterního a ledvinného poškození. Stanovení jejich hodnot slouží ke zhodnocení závažnosti otravy.

Amanitiny, toxiny muchomůrky zelené, působí převážně na jaterní buňky nacházející se v centru jaterního lalůčku v blízkosti venae hepaticae s nižším zásobováním kyslíkem a živinami. Tyto centrální buňky jsou sice obecně více citlivé vůči působení toxických látek, ale jejich poškození bývá prognosticky příznivé. Naproti tomu závažnou prognózu má otrava takovou noxou, která cíleně poškozuje buňky periportální, tj. oblast na okraji jaterního lalůčku, ve které se nové hepatocyty tvoří. Do této skupiny látek patří hlavně bílý fosfor a železo se svými sloučeninami.

Reparační schopnost ledvin dospělých jedinců byla opakovaně dokumentována experimentálními a klinickými daty. Přesný mechanismus reparace a regenerace zůstává ale nejasný. Rozdílnou prognózu poškození tohoto orgánu různými nefrotoxickými látkami by mohlo vysvětlit umístění kmenových buněk v ledvinách. Na rozdíl od působení metabolitů etylénglykolu s dobrou prognózou, které postihují zejména oblast proximálního tubulu, způsobuje orellanin (toxin z houby pavučinec plyšový) často ireverzibilní renální poškození, které si vyžádá doživotní hemodialyzační léčbu nebo transplantaci ledvin. Tato intoxikace postihuje pravděpodobně i ledvinné kmenové buňky v oblasti Bowmanova pouzdra, tj. potenciální zdroj pro nové buňky.

Funkce obou orgánů se upravila ad integrum u většiny sledovaných případů otrav. Intoxikované osoby muchomůrkou zelenou nebo etylénglykolem, které přežily akutní fázi otravy, se uzdravily nejčastěji během 1–6 měsíců po požití toxické noxy.

8 SOUHRN

Byly získány původní údaje o výskytu intoxikací hepatotoxickými a nefrotoxickými látkami v dotazech Toxikologického informačního střediska. Ve studii bylo prokázáno, že se otravy etylénglykolem a muchomůrkou zelenou vyskytují v České republice relativně často a že představují reálné smrtelné nebezpečí.

Předmětem práce bylo zhodnocení průběhu akutní intoxikace a dlouhodobých následků po požití vybraných látek s hepatotoxickými a nefrotoxickými účinky na základě informací získaných z dokumentace intoxikovaných pacientů léčených ve spolupráci s Toxikologickým

informačním střediskem v Praze nebo toxikologickými laboratořemi na území České republiky.

Bylo zjištěno, že zdrojem otravy u dětí byl většinou přelitý EG do plastové lahve od nealkoholického nápoje a že podání etanolu v rámci první pomoci nebylo ani u dětí spojeno s výskytem nežádoucích účinků. Také u nich nebyla většinou indikována hemodialýza.

Analýza průběhu intoxikace u našich pacientů po náhodném požití EG dokázala, že u žádného pacienta nebyly přítomny známky nefrotoxicity po požití dávky do jednoho doušku.

Při požití EG doporučujeme vždy v domácích podmínkách podat pro první pomoc etanol co nejdříve, neboť v této práci dokumentujeme, že doporučená dávka nezpůsobuje významné nežádoucí účinky. V podmínkách České republiky není vhodné odkládat léčbu tímto antidotem na zdravotnické zařízení.

Každou akutní intoxikaci houbami je nutno považovat za potenciální otravu Am. ph. I při suspektní otravě Am. ph. je důležité zahájit okamžitě eliminaci toxinů z gastrointestinálního traktu opakovaným podáváním aktivního uhlí, následovaným podáním specifických antidot (silibininu a N-acetylcysteinu), za další komplexní péče o pacienta. V léčbě je třeba pokračovat, dokud mykologická analýza zbytků hub či jídla, zvratků nebo stolice nevytloučí tuto otravu.

Na omezeném počtu pacientů z České republiky nebylo možno posoudit efekt jednotlivých antidot, ale současné literární údaje dokumentují, že je třeba upustit od aplikace benzylpenicilinu i dalších léčiv, jejichž efekt není prokázán, stejně jako od mimotělních eliminačních metod po dvoudenním odstupu od začátku intoxikace. Výsledky naší studie nejsou v protikladu k těmto doporučením.

Přinesli jsme původní výsledky o vývoji funkce jater a ledvin během 1-4 týdnů po otravě, které dosud nebyly pro tyto noxy přehledově zpracovány. Cílené dlouhodobé sledování přineslo původní závěry o vývoji intoxikací EG a Am. ph. a byly získány nové informace o faktorech, které ovlivňují zhojení toxické léze.

V práci byl potvrzen původní předpoklad, že pokud dávka vybraných nox není tak vysoká, aby byl průběh otravy perakutní s úmrtím během několika dní, dochází postupně k reparaci jaterního i ledvinného parenchymu ad integrum téměř u všech pacientů. Hlavními příčinami delší rekonvalescence byl vyšší věk pacientů s hypertenzí a s onemocněním ledvin nebo jater v anamnéze.

9 SUMMARY

The aim of our study was to evaluate the severity of hepatic and kidney damage retrospectively in the years between 2000 and 2004 with a focus on their reversibility, and to analyse the prognostic factors following *Amanita phalloides* (Am. ph., mainly hepatotoxic agent) and ethylene glycol (EG, nephrotoxic liquid) based on the calls made to the Czech Toxicological Information Centre and analyses made by toxicological laboratories. Analysis relied on data from medical records. A variety of clinical and laboratory parameters were collected. Fisher's test, Student's t-test and the calculation of linear correlation coefficients were used for statistical analysis.

Twenty-four of 206 case-patients with EG intoxication were children. Fifty of 158 adult patients who survived, developed signs of nephrotoxicity. In 19 patients renal function normalized up to one month following the intoxication. Total 21 patients were followed-up as out-patients. Renal function completely recovered in 13 patients during 6 months and in three patients during 8–24 months following the intoxication. The serum creatinine level was only mild elevated (119 $\mu\text{mol/l}$) in other two patients. However, their follow-up finished. In three patients renal damage persisted, serum creatinine level 138–200 $\mu\text{mol/l}$, in 19–26 months after discharge from the hospital. One of them had also history of renal damage before EG and the last two older men had history of hypertension.

Only five of the 37 case-patients intoxicated with Am. ph. were children. Seventeen patients were discharged with persistent hepatic damage, four patients with persistent renal damage. Results of the follow-up of 12 patients with hepatic damage are as follows: In 8 patients serum aminotransferases levels normalised up 1 month, in 3 patients up to 6 months and in 1 patient up to 18 months following the intoxication. Results of the follow-up of four patients with renal damage are as follows: In two patients normalised serum creatinine level up to 9 and 29 months following the intoxication. One patient with solitary kidney died due to persistent renal damage (serum creatinine 137 $\mu\text{mol/l}$) and other diseases (diabetes, hypertension and atrial fibrillation) 19 months after the discharge. In one woman renal damage persisted, with the necessity of haemodialysis three times per week, continuing even four years after intoxication. A possibility of other mushroom ingestion, however, has not been excluded, as in this patient the mycological analysis could not have been performed.

Hepatic or renal function impairment was reversible in almost all patients intoxicated with Am. ph. or EG usually up to 6 months following

the intoxication. The irreversible damage was observed very rare. Incomplete recovery was mainly associated with history of hypertension and hepatic or renal disease in older patients.

10 NEJDŮLEŽITĚJŠÍ PRÁCE AUTORKY

Křenová M., Pelclová D: Intoxikace hepatotoxickými a nefrotoxickými látkami v dotazech TIS. Sborník souhrnů z XXVII. Kongresu pracovního lékařství s mezinárodní účastí, Hradec Králové, 15.-17.10. 2003, 22.

Křenová M., Pelclová D: Potential hepatotoxic and nephrotoxic substances reported to the Czech Toxicological Information Centre in past 3 years. Abstracts of the XXIV. International Congress EAPCCT, Strasbourg, 1.-4.6. 2004, J Toxicol Clin Toxicol 2004, 42 (4), 498.

Křenová M., Pelclová D: A 3-year study of potential hepatotoxic and nephrotoxic pharmaceuticals reported to the Czech Toxicological Information Centre. Biologia 2005, 60(17), 33–36. **IF 0,240**

Křenová M., Pelclová D: Course of intoxications due to concurrent ethylene glycol and ethanol ingestion. Przegł Lek 2005, 62(6), 508–510.

Křenová M., Pelclová D, Navrátil T: Ethylene glycol poisoning: Different course in suicidal and non-intentional ingestions. International congress EAPCCT, Berlín, 10.-13.5. 2005, J Toxicol Clin Toxicol 2005, 43(5), 467–468.

Křenová M., Pelclová D: Fatal poisoning with ibuprofen. Abstracts of the XXV. International congress EAPCCT, Berlín, 10.-13.5. 2005, J Toxicol Clin Toxicol 2005, 43(5), 537.

Křenová M., Pelclová D: Závažné intoxikace etylénglykolem a chlorovanými alifatickými uhlovodíky. Čes Prac Lék 2005, 6(4), 203–207.

Křenová M., Pelclová D, Navrátil T, Merta M: Experiences of the Czech Toxicological Information Centre with ethylene glycol poisoning. Sborník souhrnů z 10. Mezioborové Česko-Slovenské toxikologické konference, Olomouc, 14.-16.9. 2005, Biomed Pap 2005, 149(1), 64.

Křenová M., Pelclová D: A 4-year study of lithium intoxication reported to the Czech Toxicological Information Centre. Pharm World Sci 2006, 28(5), 274–277. **IF 1,009**

Křenová M., Pelclová D: Complete recovery after repeated suicidal ethylene glycol ingestion. Prag Med Rep 2006, 107(1), 131–137.

Křenová M, Pelclová D.: Analysis of the renal damage following ethylene glycol poisoning. Abstracts of the XXVI. International Congress EAPCCT, Praha, 19.-22.5. 2006, *J Toxicol Clin Toxicol* 2006, 44(4), 565–566.

Křenová M, Pelclová D.: Analysis of the ethylene glycol poisoning: A 5-year study in the Czech Republic. Abstracts of the 2006 North American Congress of Clinical Toxicology, San Francisco, 4.-9.9. 2006, *J Toxicol Clin Toxicol* 2006, 44(5), 702–703.

Křenová M, Pelclová D.: Renální poškození jako následek intoxikace etylenglykolem. Sborník souhrnů z 31. Kongresu České nefrologické společnosti se zahraniční účastí, Hradec Králové, 22.-24.6. 2006, *Aktuality v nefrologii* 2006, 12(1), 24.

Křenová M, Pelclová D, Navrátil T, Merta M, Tesař V: Ethylene glycol poisoning in the Czech Republic (2000-2002). *Blood Purif* 2006, 24(2), 180–184. **IF 1,119**

Křenová M, Pelclová D: Does unintentional ingestion of ethylene glycol represent a serious risk? *Hum Exp Toxicol* 2007, 26(1), 59–67. **IF 1,009**

11 NEJDŮLEŽITĚJŠÍ POUŽITÁ LITERATURA

Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W: American Academy of Clinical Toxicology Practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999, 37(5), 537–600.

Bartoloni F, Omer S, Giannini A, Botti P, Caramelli L, Ledda F, Peruzzi S, Zorn M: Amanita poisoning: A clinical-histopathological study of 64 cases of intoxication. *Hepato-gastroenterology* 1985, 32, 229–231.

Brent J: Current management of ethylene glycol poisoning. *Drugs* 2001, 61(7), 979–988.

Butera R, Locatelli C, Petrolini V, Lonati D, Bernareggi G, Manzo L: Treatment of amatoxin poisoning with intravenous acetylcysteine: clinical results. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004, 42(5), 460–461.

Caravati EM, Erdman AR, Christianson G, Manoguerra AS, Booze LL, Woolf AD, Olson KR, Chyka PA, Scharman EJ, Wax PM, Keyes DC, Troutman WG: Ethylene glycol exposure: An Evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2005, 43, 327–345.

Delaney KA: Hepatic principles. In: Goldfrank's toxicologic emergencies (Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS), 8th ed., McGraw Hill Companies, USA 2006, 412–427.

Dieperink H: Identification of groups at risk for renal diseases (including nephrotoxicity). *Toxicol Lett* 1989, 46, 257–268.

Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C: Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002, 40(6), 715–757.

Fantozzi R, Ledda F, Caramelli L, Moroni F, Blandina P, Masini E, Botti P, Peruzzi S, Zorn M, Mannaioni PF: Clinical findings and follow-up evaluation of an outbreak of mushroom poisoning-survey of Amanita phalloides Poisoning. *Klin Wochenschr* 1986, 64, 38–43.

Feinfeld DA, Antony VL: Renal principles. In: Goldfrank's toxicologic emergencies (Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS), 8th ed., McGraw Hill Companies, USA 2006, 427–442.

Floersheim GL, Weber O, Tschumi P, Ulbrich M: Die klinische Knollenblätterpilzvergiftung (Amanita phalloides): prognostische Faktoren und therapeutische Massnahmen. *Schweiz Med Wochenschr* 1982, 112, 1164–1177.

Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T: Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol* 2005, 42, 202–209.

Gebhardt R: Metabolic zonation of the liver: regulation and implications for liver function. *Pharmacol Ther* 1992, 53(3), 275–354.

Hylander B, Kjellstrand CM: Prognostic factors and treatment of severe ethylene glycol intoxication. *Inten Care Med* 1996, 22(6), 546–52.

Jaeger A, Jehl F, Flesch F, Sauder P, Kopferschmitt J: Kinetics of amatoxins in human poisoning: *J Toxicol Clin Toxicol* 1993, 31(1), 63–80.

Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ: Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 2002, 65, 166–176.

Karlson-Stiber CH, Persson H: Cytotoxic fungi-an overview. *Toxicon* 2003, 42, 339–349.

Karlson-Stiber Ch, Persson H: Ethylene glycol poisoning: experiences from an epidemic in Sweden. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992, 30(4), 565–574.

Masopust J: Klinická biochemie, požadování a hodnocení biochemických vyšetření. Karolinum, Praha 1998, 817.

Middendorf PJ, Williams PL: Nephrotoxicity: Toxic responses of the kidney. In: Principles of toxicology: Environmental and industrial applications (Williams PL, James RC, Roberts SM), John Wiley&Sons,Inc, USA 2000, 129–145.

Montanini S, Sinardi D, Pratico C, Sinardi AU, Trimarchi G: Use of acetylcysteine as the life-saving antidote in *Amanita phalloides* (death cap) poisoning. Case report on 11 patients. *Arzneimittelforschung* 1999, 49(12), 1044–7.

Pelclová D, Filipová J, Neuwirthová H, Cikrt M: Nejčastější otravy a jejich terapie. Repetitorium. Galén, Praha 2000, 96.

Peterson CD, Collins AJ, Himes JM, Bullock ML, Keane WF: Ethylene glycol poisoning, Pharmacokinetics during therapy with ethanol and hemodialysis. *N Eng J Med* 1981, 304(1), 21–23.

Porter WH, Rutter PW, Bush BA, Pappas AA, Dunnington JE: Ethylene glycol toxicity: the role of serum glycolic acid in hemodialysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001, 39(6), 607–615.

Roberts SM, James RC, Franklin MR: Hepatotoxicity: Toxic effects on the liver. In: Principles of toxicology: Environmental and industrial applications (Williams PL, James RC, Roberts SM), John Wiley&Sons,Inc, USA 2000, 111–129.

Rydel JJ, Carlson A, Sharma J, Leikin J. An approach to dialysis for ethylene glycol intoxication. *Vet Hum Toxicol* 2002, 44(1), 36–39.

Stompór T, Szymczakiewicz-Multanowska A, Sulowicz W, Pach J, Groszek B, Winnik L, Kuzniewski M: Ethylene glycol acute poisoning treatment results in Krakow in the years 1990-1994. *Przegl Lek* 1996, 53(4), 361–364.

Sydor A, Holys S, Witek R: Acute ethylene glycol poisoning in the Tarnow region in the years 1982-1993. *Przegl Lek* 1996, 53(3), 138–142.

Vetter J: Toxins of *Amanita phalloides*. *Toxicon* 1998, 36(1), 13–24.

Wellington K, Jarvis B: Silymarin: A review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *Bio Drugs* 2001, 15 (7), 465–489.

Wieland T: The toxic peptides from *Amanita* mushrooms. *Int J Pept Protein Res* 1983, 22(3), 257–76.