

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. lékařská fakulta



Disertační práce

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

Martina Křenová

Školitelka: prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc.
Toxikologické informační středisko, Klinika nemocí z povolání
1. LF UK a VFN v Praze, Na Bojišti 1, Praha 2

Předkládanou disertační práci jsem vypracovala na Toxikologickém informačním středisku v Praze. Úvodem bych chtěla poděkovat své školitelce prof. MUDr. Daniele Pelclové, CSc., přednostce Kliniky nemocí z povolání 1. LF UK, za možnost vypracovat zde disertační práci, za její vedení, cenné rady a podnětné připomínky. Ráda bych zde poděkovala také MUDr. Haně Rakovcové, vedoucí Toxikologického informačního střediska, a všem pracovním tohoto střediska za jejich podporu, odbornou pomoc a přátelskou atmosféru na pracovišti.

Také děkuji Dr. Ing. Tomáši Navrátilovi za výpomoc při statistickém zpracování výsledků. Dále děkuji prof. MUDr. Vladimíru Tesařovi, DrSc. a prof. MUDr. Miroslavu Mertovi, CSc. z Nefrologické kliniky VFN v Praze za nefrologické konzultace. Zároveň děkuji Janu Luběnovi za technickou výpomoc při zpracování této práce.

V poslední řadě děkuji svým rodičům za finanční a morální podporu a trpělivost během studia.

Prohlašuji, že jsem tuto disertační práci vypracovala samostatně s použitím citované literatury.

V Praze 27. dubna 2007

Mgr. Martina Křenová

OBSAH

1	SEZNAM ZKRATEK	5
2	ÚVOD.....	6
3	SOUČASNÝ STAV SLEDOVANÉHO PROBLÉMU.....	7
3.1	TOXICKÉ POŠKOZENÍ JATER	7
3.2	TOXICKÉ POŠKOZENÍ LEDVIN	9
3.3	PRŮBĚH A PROGNÓZA INTOXIKACÍ.....	11
3.4	TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÍ STŘEDISKO	12
3.5	HEPATOTOXICKÉ A NEFROTOXICKÉ LÁTKY V DOTAZECH TIS.....	13
3.6	ETYLÉNGLYKOL.....	14
3.6.1	<i>Charakteristika látky.....</i>	<i>14</i>
3.6.2	<i>Toxicita</i>	<i>14</i>
3.6.3	<i>Klinický obraz otravy.....</i>	<i>15</i>
3.6.4	<i>Léčení.....</i>	<i>16</i>
3.6.5	<i>Prognóza intoxikací</i>	<i>17</i>
3.7	MUCHOMŮRKA ZELENÁ	18
3.7.1	<i>Popis houby.....</i>	<i>18</i>
3.7.2	<i>Toxicita</i>	<i>18</i>
3.7.3	<i>Klinický obraz otravy.....</i>	<i>20</i>
3.7.4	<i>Léčení.....</i>	<i>20</i>
3.7.5	<i>Prognóza intoxikací</i>	<i>21</i>
4	CÍLE PRÁCE.....	23
5	METODIKA.....	24
5.1	DIAGNÓZA INTOXIKACE.....	24
5.2	PŘEHLED DAT	24
5.3	STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT	25
5.4	NÁSLEDNÉ AMBULANTNÍ SLEDOVÁNÍ	26
6	VÝSLEDKY	27
6.1	ETYLÉNGLYKOL.....	27
6.1.1	<i>Souhrnná demografická a klinická data</i>	<i>27</i>
6.1.2	<i>Děti.....</i>	<i>32</i>
6.1.3	<i>Dospělí – náhodná požití.....</i>	<i>32</i>
6.1.4	<i>Dospělí – sebevražedné pokusy</i>	<i>38</i>
6.1.5	<i>Dospělí – úmrtí</i>	<i>40</i>
6.1.6	<i>Statistické výsledky</i>	<i>40</i>
6.1.7	<i>Nefrotické účinky</i>	<i>42</i>
6.1.8	<i>Následné ambulantní sledování.....</i>	<i>46</i>
6.2	MUCHOMŮRKA ZELENÁ	52
6.2.1	<i>Souhrnná demografická a klinická data</i>	<i>52</i>
6.2.2	<i>Děti.....</i>	<i>54</i>
6.2.3	<i>Dospělí.....</i>	<i>54</i>
6.2.4	<i>Statistické výsledky</i>	<i>64</i>
6.2.5	<i>Následné ambulantní sledování.....</i>	<i>64</i>

7	DISKUSE	67
7.1	ETYLÉNGLYKOL.....	67
7.1.1	<i>Souhrnná demografická a klinická data</i>	67
7.1.2	<i>Děti</i>	67
7.1.3	<i>Dospělí – náhodná požití</i>	69
7.1.4	<i>Dospělí – sebevražedné pokusy</i>	70
7.1.5	<i>Dospělí – úmrtí</i>	71
7.1.6	<i>Nefrotoxické účinky</i>	72
7.1.7	<i>Prognostické faktory</i>	73
7.1.8	<i>Následky intoxikací</i>	74
7.1.9	<i>Prevence otrav</i>	78
8	MUCHOMŮRKA ZELENÁ	78
8.1.1	<i>Souhrnná demografická a klinická data</i>	78
8.1.2	<i>Zhodnocení léčby</i>	79
8.1.3	<i>Hepatotoxické a nefrotoxické účinky</i>	81
8.1.4	<i>Prognostické faktory</i>	82
8.1.5	<i>Následky intoxikace</i>	84
8.1.6	<i>Prevence otrav</i>	85
9	ZÁVĚR	86
10	SOUHRN	87
11	SUMMARY	90
12	POUŽITÁ LITERATURA	93

1 Seznam zkratek

ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
Am. ph.	Amanita phalloides
AST	aspartátaminotransferáza
ATP	adenosin trifosfát
CNS	centrální nervový systém
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EG	etylénglykol
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
GCS	Glasgow coma scale
GF	glomerulární filtrace
GMT	gama-glutamyltransferáza
INR	international normalized ratio
K/DOQI	Kidney Disease Quality Outcome Initiative
NAC	N-acetylcystein
PI	protrombinový index
PG	propylénglykol
RNA	ribonukleová kyselina
RIA	radioimmunoassay
TESS	Toxic Exposure Surveillance System
TIS	Toxikologické informační středisko
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky

2 Úvod

Játra a ledviny jsou vitálně důležité orgány, bývají však také velmi často místem toxického působení různých léčiv, chemických látek či přírodních toxinů. Předložená práce je příspěvkem ke studiu trvalých následků po akutní intoxikaci hepatotoxickými a nefrotoxickými látkami.

Játra jsou největším orgánem dutiny břišní. Prvním důvodem jejich zvýšené citlivosti je 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. Kromě látek méně toxických vznikají i látky toxickejší nebo reaktivní metabolity s krátkou dobou existence, jejichž účinek nezřídka zasáhne právě játra.

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.

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. Toxický účinek léčiv se projevuje akutně i chronicky.

Dosud však nejsou objasněny všechny faktory, které jsou rozhodující pro úplné vyléčení pacienta po akutní intoxikaci hepatotoxickou nebo nefrotoxickou látkou bez trvalých následků. Není ani jednoznačný názor na to, které noxy mohou způsobit chronické poškození jater a ledvin, jakou roli hraje množství a vlastnosti chemické látky, časový interval do zahájení léčení a poskytnutá terapie a dále věk a předchozí nemoci těchto orgánů u intoxikované osoby.

Předmětem práce je 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.

Cílem bylo přinést nové údaje o vývoji zdravotního stavu intoxikovaných osob v průběhu hospitalizace a zejména po odeznění akutní fáze intoxikací. Hodnoceny byly přítom standardní klinické a biochemické nálezy běžně dostupné lůžkovým a ambulantním zdravotním zařízením. Snahou bylo zjistit, zda se funkce jater a ledvin normalizovala, a pokud ano, jaký časový interval tato úprava vyžadovala a které další faktory hrály klíčovou roli.

3 Současný stav sledovaného problému

3.1 Toxické poškození jater

Nejrůznějších potenciálně hepatotoxických látek je velké množství. V tabulce č. 1 je uveden přehled vybraných nox s potvrzeným toxickým působením na játra, přičemž mechanismus účinku není u všech zcela objasněn (Moslen 1996, Hyman a Zimmermann 1998, Delaney 2006).

Tab. 1. Přehled vybraných hepatotoxických látek

Skupiny hepatotoxických látek	Vybrané příklady
Léčiva	Amiodaron, cisplatina, cyclofosamid, diklofenak, enfluran, erythromycin, fenytoin, halotan, chlorpromazin, isoniazid, kyselina valproová, kyselina acetylsalicylová, metronidazol, metyldopa, nesteroidní antiflogistika, paracetamol, rifampicin, steroidní kontraceptiva, tamoxifen, tetracykliny, thiouracil, vitamin A.
Chemické látky	Acetonitril, allylalkohol, anilin, bílý fosfor, boritany, DDT, dichlóretan, dichlómetan, dimetylnitrosamin, dinitrobenzen, dinitrofenol, dioxiny, diquat, etanol, fenol, halogenované benzeny a naftaleny, chloroform, monochlómetan, nitrobenzen, paraquat, sloučeniny arzenu, mědi, železa, tetrachlómetan, trichlóretan, trinitrofenol, trinitrotoluen.
Přírodní toxiny	Aflatoxiny, amanitiny.

Hepatotoxické látky se dělí do dvou základních skupin: na pravé hepatotoxické látky (látky s obligatorní toxicitou) a na nepravé hepatotoxické látky (látky s fakultativní toxicitou). Základní rozdíly mezi nimi a jednotlivé příklady jsou uvedeny v tabulce č. 2. Do první skupiny se řadí většinou chemické látky. Léčiva patří do druhé skupiny, všechna prošla klinickým zkoušením, které však nemohlo detekovat relativně vzácné stavy, vedoucí k poškození jater.

Tab. 2. Typy hepatotoxicity

Účinek látek s obligatorní hepatotoxicitou	Účinek látek s fakultativní hepatotoxicitou
U všech jedinců.	Pouze u vulnerabilních jedinců.
Přímo úměrný dávce.	Vzniká nepředvídaně a ojediněle.
Po krátkém časovém intervalu.	Časový interval je různý.
Reprodukovatelný v pokusu na zvířeti.	Není reprodukovatelný v pokusu na zvířeti.
Amanitiny, bílý fosfor, chloroform, paracetamol, paraquat, tetrachlómetan, železo.	Diklofenak, fenytoin, halotan, chlorpromazin, isoniazid, metyldopa, rifampicin.

Toxické látky mohou poškodit hepatocyty různými způsoby a mohou vyvolat onemocnění jater jakéhokoliv typu. Nejčastější mechanismy působení jsou uvedeny níže, přičemž poslední dva typy se uplatňují jen u fakultativně hepatotoxických látek (Roberts a kol. 2000, Tenenbein 2002, Lee 2003):

- Peroxidace lipidů: řetězová reakce vyvolaná volnými kyslíkovými radikály nebo radikálovými intermediáty, které reagují s fosfolipidy za vzniku lipidového radikálu, peroxylipidu a hydroperoxidu lipidu. Výsledkem je fragmentace a destrukce lipidů a ztráta funkce různých plazmatických membrán (působí ji například bílý fosfor, etanol, chloroform, paraquat, tetrachlórmetan, železo).
- Ireverzibilní vazba na makromolekuly: reaktivní metabolity se ireverzibilně kovalentně váží na dusík, síru nebo kyslík buněčné makromolekuly (nejčastěji na proteiny, ale i na DNA či na lipidy), tato vazba vede ke ztrátě funkce dané makromolekuly (příkladem jsou aflatoxiny, halotan, paracetamol).
- Zásah do klíčových procesů metabolismu: látka nebo její metabolit vstupuje do důležitého kroku v metabolismu a ovlivňuje negativně její průběh. Nejčastěji se jedná o oblast nukleových kyselin (takto působí amanitiny, merkaptopurin, metotrexat).
- Alergická reakce: hypersenzitivní zánětlivá odpověď na toxickou látku nebo její metabolit u citlivých jedinců (vyvolávají ji například diklofenak, halotan).
- Atypická biotransformace látky: v důsledku individuálně odlišné enzymatické výbavy jedince (nejčastěji se jedná o různé izoenzymy P450) vznikají atypické toxické metabolity (patří sem isoniazid).

Všemi těmito mechanismy mohou být poškozeny nejrůznější buněčné organely. Změny plazmatických membrán porušují integritu příslušné organely či buňky, vedou k poruše transportu iontů přes membránu (dochází k výstupu kalia z buněk, do buněk vstupuje voda a sodík, mění se transport kalcia). Při poškození mitochondrií je narušena syntéza makroergních substrátů (ATP) s následným selháním veškerých energetických procesů v buňce (Pessayre a kol. 1999). Při změně v endoplazmatickém retikulu nejsou syntetizovány potřebné proteiny a fosfolipidy pro buňky, dále je ovlivněn veškerý buněčný metabolismus poškozením důležitých enzymů (hlavně cytochromu P450). Vazba metabolitu na DNA v jádře vede k mutacím a maligní transformaci buňky. Některé látky aktivují buněčné endonukleázy vedoucí k nekontrolovatelnému štěpení DNA. Z lysozomů se mohou uvolňovat hydrolytické enzymy a způsobit kompletní destrukci buňky (Jaeschke a kol. 2002, Lee 2003).

Morfologický obraz toxické jaterní léze je v zásadě uniformní a mikroskopické hodnocení nepřispívá většinou k rozlišení toxické noxy (Brodanová 2001). Po akutní expozici nejčastěji dochází ke steatóze nebo k nekrotázám hepatocytů. Steatóza se jeví jako mikropapénková i makropapénková. Nekrotické změny bývají různého rozsahu – zonální, masivní, difúzní. Někdy bývá přítomna cholestáza. Objevují se také vaskulární změny (dilatace sinusoidů). Některá léčiva vyvolávají tzv. viral-like hepatitis, kterou lze odlišit od virových hepatitid pouze negativitou jejich markerů (Goodman 2002). Poškození jater na podkladě hypersenzitivity je v mikroskopickém obraze doprovázeno eosinofilními infiltráty nebo granulomatózní reakcí (Lee 2003).

Při chronickém toxickém poškození jater může být nekróza hepatocytů doprovázena fibrózou, podle typu látky a délky působení i strukturální přestavbou jater s mikronodulární či makronodulární regenerací vedoucí k toxické cirhóze.

V klinickém obraze po jednorázové akutní i po chronické expozici hepatotoxickým látkám dominuje nechutenství, nauzea, zvracení, ikterus, hepatomegalie. U jaterní léze na podkladě alergické reakce se manifestují běžné alergické projevy jako exantém, bolesti svalů a kloubů, febrilie či eosinofilie (Roberts a kol. 2000). U závažných poškození se vyskytuje také ascites, porucha krevní srážlivosti, hypoglykémie, jaterní encefalopatie. V důsledku selhávání jaterní funkce může dojít k selhání ledvin (hepatorenální syndrom).

Na druhé straně mají játra obrovskou regenerační schopnost, kterou za klidových podmínek využívají vzácně. Ztráta hepatocytů působením toxických látek spouští mnohokrokový růstový proces vedoucí k replikaci hepatocytů a nahrazení chybějící funkční masy (Brodanová 2001). 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.

3.2 Toxické poškození ledvin

V důsledku své exkreční funkce jsou ledviny často vystaveny působení toxické látky, která je do nich přiváděna ve vysoké koncentraci krví nebo močí. Tabulka č. 3 uvádí nejběžnější látky s potvrzeným přímým nefrotoxickým účinkem (Goldstein 1996, Eknayan 1998, Feinfeld a Anthony 2006).

Tab. 3. Přehled vybraných nefrotoxických látek

Skupiny nefrotoxických látek	Vybrané příklady
Léčiva	Amfotericin B, aminoglykosidová antibiotika, cefalosporiny, cisplatina, cyklosporin, diuretika, lithium, metotrexat, nesteroidní antiflogistika, paracetamol, sulfonamidy, tetracykliny.
Chemické látky	Etylénglykol, chloroform, sloučeniny arzenu, bizmutu, chrómu, kadmia, mědi, olova, rtuti, zlata, tetrachlórmetan.
Přírodní toxiny	Amanitiny, orellanin.

Mechanismy působení i cílové buněčné organely nefrotoxických látek jsou obdobné mechanismům u jaterního poškození. Toxické metabolity halogenovaných uhlovodíků či paracetamolu se kovalentně váží na makromolekuly buněk proximálních tubulů, mohou také vznikat reaktivní radikály, které reagují s fosfolipidy membránových struktur (Vale 2002).

Protektivním mechanismem v ledvinách je tvorba nízkomolekulárního proteinu metallothioneinu, která je vyvolaná působením malého množství těžkých kovů (Bencko a kol. 1984). Tento protein váže na své aminokyseliny s obsahem síry toxický dvojmocný ion kovu, vzniklý komplex je poté rychle vyloučen z organismu. Při první akutní expozici se však metallothionein ještě nevytvoří, jeho ochranný účinek se uplatňuje při opakované chronické expozici (Fowler 1993).

Tubuly jsou nejcitlivější částí nefronu k působení toxické látky (Dieperink 1989). Příklady látek poškozujících primárně buňky proximálního tubulu jsou aminoglykosidy, sloučeniny těžkých kovů. V moči se poté objevuje zvýšené množství glukózy, aminokyselin, fosfátů a některých specifických proteinů (nízkomolekulární β_2 -mikroglobulin, *N*-acetylglukosaminidáza a další enzymy uvolňované z poškozených buněk vystylajících tubulus). Amfotericin B a cisplatina mohou působit také v oblasti

distálního tubulu (Paller 1990). Jiné látky nebo jejich metabolity zejména u expozice etylénglykolu, metotrexatu nebo sulfonamidům mohou být v tubulární tekutině tak koncentrovány, že je překročena jejich rozpustnost ve vodě. Výsledkem jsou depozita krystalů v renálních tubulech, která buňky poškozují mechanicky (Xiaoqing a Chike 2002). Řada toxických látek narušuje integritu erytrocytů nebo svalových buněk a uvolňuje z nich do plazmy a následně do moče pigmenty, jejichž hromadění v lumen tubulů a později i v buňkách vede k poruše funkce tubulů a selhání ledvin (pigmentová nefropatie). Anilin a jeho deriváty takto uvolňují methemoglobin, heroin či amfetamin v důsledku závažných křečí myoglobin a arzenovodík uvolňuje hemoglobin (Middendorf a Williams 2000).

Poškození glomerulů je podstatně vzácnější. Vede k nefrotickému syndromu, jednou z příčin může být působení dvojmocných sloučenin rtuti (Pelclová a kol. 2002).

V závislosti na dávce a délce expozice jiných toxických látek (nesteroidních antiflogistik, sloučenin olova) se objevuje i intersticiální nefritida (Dieperink 1989, Xiaoqing a Chike 2002).

Nedostatečné prokrvení ledvin bývá naproti tomu nejčastější příčinou poškození ledvin u řady intoxikací, kterému lze předejít podáním dostatečného množství tekutin. Jeho mechanismus vzniku je nespecifický, jde o prerenální příčinu selhání ledvin řadou látek bez afinity k ledvinám (Mathew 1992). Například u předávkování všemi antihypertenzivy existuje potenciální riziko systémové vazodilatace a poklesu filtračního tlaku v ledvinách. Studium této skupiny nox přesahuje rámec této práce.

Nefrotoxické působení se většinou projevuje nespecificky jako změny ve velikosti a hmotnosti ledvin (zvětšení i zmenšení), ve složení moči (proteinurie, hematurie, oxalurie) nebo změnou v objemu moči (oligurie, anurie, polyurie). Moč je následně skladována v močovém měchýři, jehož epitel obsahuje enzym prostaglandin H syntetázu, který může aktivovat některé aromatické aminy na metabolity schopné reagovat s DNA (Middendorf a Williams 2000).

Akutní renální selhání je nejčastější odpovědí ledvin na vysokou expozici toxické látce (Chouhury a Ahmed 1997). Je charakterizováno poruchou exkrece odpadních látek močí, laboratorně je lze dokumentovat vzestupem koncentrace kreatininu a urey v séru a sníženou tvorbou moče. K selhání dochází různými mechanismy (Middendorf a Williams 2000, Vale 2002):

- Poškození tubulů (akutní tubulární nekróza) vede ke zvýšení permeability tubulů směrem do intersticia a krevního oběhu, čímž se sníží zejména tubulární resorpce.
- Poškození glomerulů vede ke snížení filtrovaného množství krve – glomerulární filtrace (GF).
- Nedostatečné prokrvení ledvin (při ztrátě tekutin, šoku, jaterním selhání, působením toxických látek) vede ke snížení množství filtrované krve.

Ledviny dokáží výrazně zvýšit svoji exkreční funkci při poškození nefronů. Při ztrátě jedné ledviny zvýší zbylá ledvina glomerulární filtraci až o 60 %. Zánik části nefronů a snížená schopnost odstraňovat zplodiny metabolismu vedou k přechodné kompenzaci dalšími nefrony. Nicméně při chronické expozici nefrotoxické látce po vyčerpání kompenzačních mechanismů nastávají v přetížených glomerulech sklerotické změny a degenerace jejich kapilár.

Toxické poškození ledvin může někdy vést k dalším patologickým změnám v jiných orgánech. Snížení tvorby erytropoetinu v ledvinách vyvolává anémii. Porucha

produkce reninu ovlivňuje angiotenzin – aldosteronový systém a může ovlivňovat krevní tlak, porucha metabolismu vitamínu D a parathormonu vyvolá renální osteodystrofii.

3.3 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 a ani o tom, zda se normalizuje funkce těchto vitálně důležitých orgánů. Naprostá většina vědeckých prací se věnuje jen akutnímu průběhu intoxikací. Lze se dokonce setkat také s velmi zkreslenými názory na akutní hepatotoxické působení organických rozpouštědel (Trojáčková a Višňovský 2006).

Největším problémem je určení vztahu mezi expozicí toxické látky a poškozením orgánu. V toxikologii nelze provádět studie na lidských dobrovolnících, které by věrně odrážely skutečné situace. Klíčovým zdrojem informací jsou proto kazuistiky intoxikací. Pacienti se závažnou akutní intoxikací jsou hospitalizováni a detailně vyšetřováni na lůžkových odděleních nemocnic. Jsou přijímáni s různým odstupem od požití rozdílného množství toxické látky. Také interval od požití do zahájení terapie a podání antidota i dávky antidota se v jednotlivých případech významně liší. Pokud to jejich stav vyžaduje, jsou postižení po propuštění předáni do poradny pro onemocnění jater nebo ledvin, v ostatních případech zůstávají v péči praktického lékaře. Informace o dalším vývoji toxické léze nejsou systematicky sledovány. Zjištění následků akutních otrav je proto dalším cenným zdrojem poučení, které představuje zpětnou vazbu pro ošetření pacienta v akutním stavu a pro odhad prognózy poškození.

Hlavní vliv na další osud intoxikovaného pacienta mají množství a vlastnosti chemické látky, časový interval do zahájení léčby a poskytnutá terapie. Nezanedbatelnou roli hrají další významné faktory jako těhotenství, výživa, genetické faktory (polymorfismus enzymů, účastníci se biotransformace xenobiotik).

Při poškození jater se uplatňuje také typ jaterních buněk, které konkrétní noxa nejvíce poškozuje. Vůči působení toxických látek jsou obecně více citlivé jaterní buňky centrizonální, tj. buňky nacházející se v centru jaterního lalůčku v blízkosti venae hepaticae s nižším zásobováním kyslíkem a živinami. Je zde také nejvyšší koncentrace cytochromu P450, a proto látky, které jsou tímto systémem metabolizovány na toxické metabolity, poškozují právě tuto oblast. Při akutním toxickém poškození jater vzniká nejčastěji právě léze centrizonální (například působením amanitinů, paracetamolu, tetrachlórmetanu). U tohoto typu poškození se předpokládá, že pokud dávka není tak vysoká, aby byl průběh otravy perakutní s úmrtím během několika dnů, dochází k reparaci jaterního parenchymu. Naproti tomu závažnou prognózu má otrava noxou, která cíleně poškozuje buňky periportální, tj. oblast, ve které se tvoří nové hepatocyty (Gebhardt 1992). Těchto látek je naštěstí málo. Do této skupiny hlavně patří bílý fosfor, železo a jeho sloučeniny (Greenberger a kol. 1964, Pestaner a kol. 1999). Jaterní buňky v tomto případě regenerují jen nepravidelně v ostrůvkovitých ložiscích, mezi nimiž se množí fibrotické okrsky. Důsledkem je tedy rozvoj malouzlové nebo velkouzlové cirhózy s progredujícím funkčním poškozením. I nižší dávka látky s predilekčním periportálním postižením může proto zanechat trvalé následky (Tenenbein 2001). Není však dosud dostatek údajů o pravděpodobnosti přechodu těchto intoxikací do chronicity a o tom, do jaké míry se liší perspektiva vyhojení hepatální léze u těchto dvou skupin.

Nefrotoxické látky postihují nejčastěji renální tubuly (působí tak etylénglykol, paracetamol, sloučeniny těžkých kovů). Zejména buňky proximálního tubulu jsou vystaveny vysoké koncentraci těchto látek, jejich poškození však bývá většinou prognosticky příznivé. Ojedinele je poškozena i oblast glomerulů (orellanin, rtuťnaté sloučeniny) s možností ireverzibilního chronického renálního selhání. O vývoji renálního poškození a přechodu do chronické léze není dosud dostatek literárních údajů, protože většina kazuistik se orientuje na průběh akutní intoxikace bez dalšího sledování osudu pacienta. Na rozvoji nefrotoxicity po expozici potenciálně toxické látky nebo léčivu se podílejí dehydratace, předchozí onemocnění ledvin a přidružená onemocnění, která způsobují renální ischemii, věk (starší lidé jsou ve vyšším riziku), případně současně užívaná léčiva (Porter 1989).

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.

3.4 Toxikologické informační středisko

Toxikologické informační středisko v Praze (TIS, člen Evropské asociace toxikologických středisek a klinických toxikologů, EAPCCT) poskytuje informace lékařům (údaje o povaze a kinetice chemické látky v lidském organismu, dávce a jejím zhodnocení, předpokládaném průběhu otravy a léčení) i laikům (zhodnocení závažnosti intoxikace, pokyny k první pomoci a doporučení dalšího postupu) v celé České republice.

V roce 2006 TIS poskytlo téměř 10 tisíc telefonických konzultací. Počet dotazů vznesených na TIS neustále vzrůstá díky lepší informovanosti lékařů a laické veřejnosti o možnostech toxikologické konzultace. Přesto TIS nemá přehled o všech intoxikacích. Lékaři, kteří mají s intoxikací předchozí zkušenosti, TIS nekontaktují. Proto statistické zhodnocení telefonických dotazů poskytuje pouze částečný obraz o počtu otrav v České republice.

Téměř 90 % otrav je podle evidence dotazů TIS (Pelclová a kol. 2000, Rakovcová 2001, 2002) perorálních a vzniká při náhodném či úmyslném požití toxických látek, léčiv nebo přírodních toxinů. Méně častá je expozice cestou inhalační (asi 5 % dotazů TIS). Velkou část řešených případů tvoří otravy v dětském věku (Křenová a kol. 2004).

Zdrojem informací o klinickém stavu pacienta, průběhu intoxikace, laboratorních nálezech a použité terapii jsou propouštěcí zprávy z nemocnic, popřípadě zprávy z ambulantního vyšetření. Řada zdravotnických zařízení žádosti o zaslání informace o průběhu otravy či propouštěcí zprávy o akutním průběhu intoxikací nevyhoví. Na rozdíl od Slovenské republiky není totiž v České republice povinnost zasílat zprávy o průběhu intoxikací zakotvena ve vyhlášce. Zkušenosti z těchto zpráv TIS v podobě krátkých kazuistik shromažďuje ve své databázi, což má praktický význam zejména u látek, u nichž nebyly dosud intoxikace u lidí registrovány, často ani v mezinárodních toxikologických databázích (Poisindex, INCHEM). Na základě údajů z těchto kazuistik lze následně odhadovat toxickou a letální dávku pro člověka a získávat zkušenosti o nevhodnějším terapeutickém postupu. Poznatky ze své databáze TIS využívá pro doporučení postupů o aktuální léčbě intoxikací.

3.5 Hepatotoxické a nefrototoxické látky v dotazech TIS

Podle každoroční statistiky TIS tvořily dotazy na potenciálně hepatotoxické a nefrototoxické látky nezanedbatelnou část celkového množství. Jejich vývoj v letech 2000–2004 ukazuje tabulka č. 4.

Tab. 4. Výskyt intoxikací hepatotoxickými a nefrototoxickými látkami v dotazech TIS

Rok	Celkový počet dotazů	Počet dotazů na hepatotox. a nefrotox. l.	Zastoupení dotazů na hepatotox. a nefrotox. l. (%)
2000	7974	846	10,6
2001	8604	939	10,9
2002	8932	1002	11,2
2003	8350	852	10,2
2004	9184	1010	11,0

V telefonických dotazech TIS se v posledních letech nejvíce vyskytovaly následující potenciálně hepatotoxické a nefrototoxické noxy v sestupném v pořadí: ibuprofen, paracetamol, etylénglykol, diklofenak, kyselina boritá a boritany, kyselina acetylsalicylová, chlorpromazin, muchomůrka zelená, kyselina valproová, sloučeniny mědi, sloučeniny železa, lithium, fenytoin, indometacin, sloučeniny olova, piroxikam, sloučeniny chrómu, arzenu, ketoprofen, sloučeniny kadmia, pavučinec plyšový, monochlórmetan, naproxen, chloroform, tetrachlórretan, tetrachlórmetan, dichlórmetan, dinitrofenol, dinitrokrezol, dimetylnitrosamin, paraquat, diquat, fenol, fosfor, sloučeniny bizmutu, anilin a aromatické aminy (Křenová a Pelclová 2003, 2004). Látky na prvních pěti místech se objevovaly ve stovkách dotazů, na dalších dvanácti místech v desítkách dotazů, dále se jednalo pouze o ojedinělé konzultace.

Často není možné vliv jednotlivé toxické látky zhodnotit, protože pacient v sebevražedném úmyslu většinou požije více druhů léčiv, jejichž účinek se navzájem ovlivňuje. Jedná se především o běžně se v domácnosti vyskytující analgetika a antipyretika (paracetamol, nesteroidní antiflogistika). Předpokládaná vzájemná interakce může být jak v negativním, tak v pozitivním smyslu. Ibuprofen je léčivo s nízkou toxicitou, závažné otravy jsou zaznamenány jen vzácně (Křenová a Pelclová 2005a, 2005c). U paracetamolu je běžně dostupná léčba účinným antidotem N-acetylcysteinem, s vážnými hepatotoxickými účinky paracetamolu se proto již téměř nesetkáváme (Křenová a Pelclová 2005a).

V případě jiných léčiv, jako jsou kyselina valproová nebo fenytoin, je frekvence výskytu hepatotoxicity nebo nefrotoxicity tak vzácná (1/10 000–1/100 000 pacientů), že záchyt v dotazech TIS není téměř možný. U lithia se na rozvoji nefrotoxicity mohou výrazně podílet jiná současně užívaná léčiva (Křenová a Pelclová 2006a).

Zastoupení toxických chemických látek při akutních intoxikacích je velmi řídké, avšak jaterní či ledvinné poškození může být v těchto případech velmi těžké (Křenová a Pelclová 2005d).

Pro ověření závažnosti intoxikace má zásadní význam možnost laboratorního stanovení noxy či metabolitu v biologických materiálech (krev, moč). Běžně se kvantitativně stanovují zejména paracetamol, etylénglykol, ibuprofen, kyselina valproová, lithium, fenytoin a těžké kovy. U toxických hub se k potvrzení intoxikace používá

mykologické vyšetření – identifikace spor pomocí světelného mikroskopu ve zvrzcích či ve stolici, případně z houbových zbytků.

Z řady důvodů je nemožné u většiny vyjmenovaných potenciálně hepatotoxických a nefrotoxických látek zhodnotit vliv mnoha faktorů na průběh intoxikace. Těmito důvody jsou zejména lékové interakce, nízký počet případů nebo nemožnost laboratorního potvrzení toxické noxy.

Soustředili jsme proto pozornost pouze na dvě závažné noxy, a to 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.

3.6 Etylénglykol

3.6.1 Charakteristika látky

Etylénglykol (etan-1,2-diol) je bezbarvá viskózní tekutina nasládlé chuti, bez zápachu, neutrálního pH. Je mísitelný s vodou, rozpustný v alkoholu. Bod varu je 197°C a hustota při 20°C je 1,11 g/ml. Používá se nejčastěji jako hlavní složka (obsah asi 90%) nemrznoucích směsí (značky Fridex, Antifreeze, Sheron a různé další) a některých brzdových kapalin (Syntol). Dále je důležitým organickým rozpouštědlem, změkčovadlem, monomermem pro výrobu plastických hmot a látkou pro chemické syntézy. Za normální teploty se téměř nevypařuje.

Podle platné legislativy závazné nejen pro Českou republiku, ale i pro celou Evropskou unii je etylénglykol (EG) klasifikován jako látka zdraví škodlivá při požití (symbol Xn), pokud je obsažen ve směsi ve větším množství než 25%. Přípravky s EG musí být označeny větou R 22 – Zdraví škodlivý při požití a větou S 2 – Uchovávejte mimo dosah dětí (Zákon č. 356/2003 Sb.). EG je uveden v Seznamu závazně klasifikovaných nebezpečných chemických látek, který tvoří Tabulku C Přílohy č. 1 k vyhlášce č. 232/2004 Sb. v platném znění (Vyhláška č. 232/2004 Sb.). Jeho uvádění na trh není omezeno (Vyhláška č. 221/2004 Sb.).

3.6.2 Toxicita

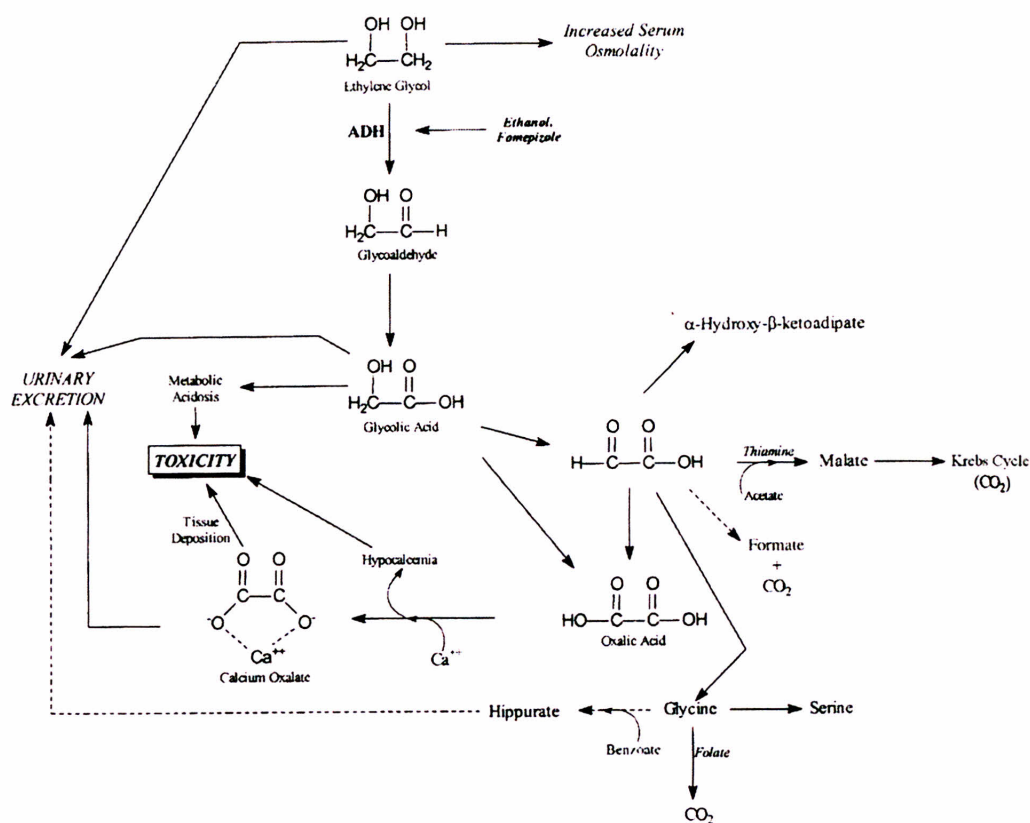
Začátkem 20. století byl EG považován za látku prakticky netoxickou. První popisy otrav se objevily až ve 30. letech 20. století jako následek požití nemrznoucí směsi s 95% obsahem EG (Anonymus 1930). V průběhu druhé světové války zemřelo 18 australských vojáků královského letectva na Nové Guiney, kteří vypili EG jako náhradu za etanol (McDonald 1947). V 50. letech 20. století byl v USA EG zodpovědný za 40–60 úmrtí ročně v důsledku sebevražedných pokusů nebo záměny za etanol (Haggerty 1959). Během Izraelsko – Arabského konfliktu na Blízkém Východě se v roce 1973 otrávil 22 vojáků pitím vody, která byla kontaminována EG (Goldsher a Berger 1979). Další častou příčinou intoxikace jsou náhodná požití různých přípravků s obsahem EG (Moriarty a McDonald 1974).

EG se rychle vstřebává sliznicí gastrointestinálního traktu. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1–4 hodiny od požití, plazmatický poločas je 3–8,6 hodin.

Samotný EG je skoro netoxický, 20 % dávky se vylučuje nezměněno močí, ale 80 % je v játrech metabolizováno na toxické metabolity (Peterson a kol. 1981). Postupnou oxidací působením alkoholdehydrogenázy, aldehyddehydrogenázy a dalších enzymů vzniká několik různých metabolitů (obrázek č. 1).

Kyselé metabolity (kyselina glykolová, glyoxylová a šťavelová) způsobují nejen metabolickou acidózu, ale podílejí se také nefrotoxicitě. Nerozpustné krystaly šťavelanu vápenatého se hromadí převážně v proximálních tubulech ledvin, méně často v distálních tubulech (Pons a Cluster 1946). Výsledkem je ucpání těchto tubulů a jejich mechanické poškození. Krystaly také působí přímo cytotoxicky na buňky tubulů. Následkem je akutní tubulární nekróza, dilatace tubulů, ledviny jsou zvětšené (Berman a kol. 1957). Krystaly jsou detekovatelné v moči po 4–8 hodinách po požití EG, v případě renálního selhání tam mohou být přítomny po 6–10 dnů (Friedman a kol. 1962). Mají tvar jehliček, monohydrátů, nebo psaníček, dihydrátů (Jacobsen a kol. 1982). Šťavelan vápenatý se také kumuluje v dalších orgánech (v mozku, srdci, plících) a poškozuje je.

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 (Hess a kol. 2004). Toxická koncentrace EG v plazmě se odhaduje na 0,20 g/l a letální na 2,00 g/l.



Obr. 1. Hlavní cesty biotransformace etylénglykolu (Jacobsen 2005)

3.6.3 Klinický obraz otravy

K otravě dochází po vypití látky náhodou – záměnou za nealkoholický nebo alkoholický nápoj. Velká množství vypijí intoxikovaní záměrně při sebevražedném pokusu. Hlavními příznaky jsou opilost bez zápachu alkoholu z dechu, deprese centrálního

nervového systému, metabolická acidóza a poškození ledvin. Otrava EG probíhá ve třech stádiích (Barceloux a kol. 1999):

- Neurologické stadium: Do 30 minut od požití ještě nepřeměněný EG způsobuje ebrietu, nauzeu nebo zvracení, ospalost. Během 4 až 12 hodin se působením metabolitů rozvíjí závažná metabolická acidóza a výrazně se zvyšuje osmolalita (zvýšení plazmatické koncentrace EG o 1,00 g/l zvyšuje osmolalitu asi o 16 mosm/l). Dále bývá nystagmus a diplopie. U těžší otravy progreduje zmatenost, porucha vědomí se stupňuje v kóma, objevují se křeče v důsledku hypokalcémie.
- Kardiopulmonální stadium: Za 12 až 24 hodin od požití bývá přítomna tachykardie, hypertenze nebo hypotenze, dysrytmie, u těžších otrav dochází k selhávání oběhu, otoku plic a bronchopneumonii. Laboratorně se vyskytuje také hyperkalémie a hypokalcémie, metabolická acidóza bývá částečně kompenzovaná hyperventilací.
- Renální stadium: Za 24 až 72 hodin od požití se rozvíjí akutní renální selhání, objevuje se oxalurie, hematurie, albuminurie, oligurie až anurie.

Smrt nastává většinou oběhovým nebo kardiopulmonálním selháním, případně arytmií.

3.6.4 Léčení

Léčbu je nutno zahájit co nejdříve. Kromě běžných opatření, jako jsou výplach žaludku v krátké době od požití, úprava biochemických parametrů krve a metabolické acidózy i.v. infúzí hydrogenuhličitanem sodným, je léčba založena od poloviny 60. let na specifické terapii antidoty (Wacker a kol. 1965). Principem působení antidot (etanol, fomepizol) je jejich větší afinita k enzymu alkoholdehydrogenáze než afinita EG k tomuto enzymu. EG, jehož účinek je pouze neurotoxický, není proto metabolizován na toxické metabolity a vylučuje se pozvolna nezměněn močí (Jacobsen a McMartin 1997). Jeho plazmatický poločas se při podávání antidot výrazně prodlužuje na 17–18 hodin (Peterson a kol. 1981, Jacobsen a kol. 1988).

V rámci první pomoci se doporučuje podávat dospělým per os 50–60 ml 100% etanolu, tj. 120–150 ml 40% destilátu, dětem 0,6 g 100% etanolu/kg tělesné hmotnosti, tj. 1,5 ml 40% etanolu/kg zředěného na 5–10% vodou nebo pivo (asi 15 ml/kg). V nemocnici se pokračuje v léčbě per os, žaludeční sondou nebo i.v. 5–10% etanolem v 5% roztoku glukózy v nárazové dávce 1 g/kg tělesné hmotnosti 100% etanolu. Koncentrace etanolu v plné krvi, kterou je saturovaná alkoholdehydrogenáza, je asi 1 ‰, proto udržovací dávka musí být tak vysoká, aby se tato koncentrace pohybovala mezi 1,0–1,5 ‰. Je nutné její pravidelné sledování nejdříve po 1–2 hodinách, později po 6–8 hodinách.

Fomepizol (4-metylpirazol) není u nás pro vysokou cenu běžně dostupný. Jeho výhodou je lepší bezpečnostní profil, snadnější udržování přesných koncentrací v krvi a méně nežádoucích účinků než u etanolu. Nevýhodou je možnost pouze i.v. aplikace (Baud a kol. 1986). V zahraničí se používá jak u dětí (Brent a kol. 1999, Dettliffe a kol. 2004), tak u dospělých (Baud 1988, Brent a kol. 1999, Vasavada a kol. 2003, Cox and Phillips 2004). Klinické studie zaměřené přímo na porovnávání účinnosti etanolu a fomepizolu nebyly zatím prováděny.

Účinnou eliminační metodou je hemodialýza, kterou se odstraní EG i jeho metabolity z krve, upraví se metabolická acidóza i rozvrat elektrolytů a tekutin. Plazmatický poločas EG se tím zkracuje na 2,5–3,5 hodiny. Indikace k léčbě hemodialýzou jsou (Barceloux a kol. 1999, Brent 2001, Scalley a kol. 2002, Mégarbane a kol. 2005):

- Plazmatická koncentrace EG > 0,50 g/l, pokud pacient není léčen antidotem.
- Těžká obtížně korigovatelná metabolická acidóza (pH < 7,25) a rozvrat elektrolytů.
- Renální poškození.
- Závažné poruchy vitálních funkcí.

Hemodialýza se ukončuje při plazmatické koncentraci EG < 0,20 g/l, pokud jsou pH a osmolální gap normální a pacient je asymptomatický. Doporučuje se však ještě nejméně 24 hodin pokračovat v léčbě antidotem (Barceloux a kol. 1999, Brent 2001, Scalley a kol. 2002, Mégarbane a kol. 2005).

Účinnost pyridoxinu a thiaminu, kofaktorů metabolické cesty EG, se v minulosti nepotvrdila, nejsou proto již při léčbě doporučovány (Barceloux a kol. 1999, Brent 2001, Scalley a kol. 2002, Mégarbane a kol. 2005).

3.6.5 Prognóza intoxikací

Pravděpodobných faktorů ovlivňujících prognózu po požití EG je několik, ani v této oblasti však není mnoho konkrétních údajů. Informace o dalším vývoji a možném trvalém poškození funkce ledvin jsou velmi omezené.

Ve švédských studiích (Karlson-Stiber a Persson 1992, Hylander a Kjellstrand 1996) byla mortalita po požití EG ve výši 17 %. Nepříznivými prognostickými faktory pro přežití akutní otravy byly: závažný klinický stav při přijetí (křeče a kóma), závažnost metabolické acidózy a poruchy elektrolytů. Zároveň citované švédské práce neprokázaly vliv doby mezi požitím toxické látky a zahájením léčby na prognózu intoxikace na rozdíl od polských studií (Stompór a kol. 1996, Sydor a kol. 1996), které uvádějí mortalitu vyšší – okolo 50 %. Na přežití intoxikovaných osob měla vliv požitá dávka, latence mezi požitím EG a léčbou (hospitalizací), závažnost metabolické acidózy a klinických příznaků při přijetí do nemocnice. Renální poškození se upravilo již během hospitalizace u všech polských pacientů, kteří přežili akutní fázi otravy.

Podobně jako v Evropě patří v USA požití EG mezi časté příčiny intoxikace. Podle tamní databáze TESS (Toxic Exposure Surveillance System) požilo v roce 2003 EG 5 081 pacientů (pouze 16 pacientů na tuto intoxikaci zemřelo). Většinou se jednalo o náhodné požití EG v nízkých dávkách, přesto se u 6,3 % pacientů vyskytly závažné příznaky intoxikace vyžadující hemodialýzu (kóma, závažná metabolická acidóza, akutní renální selhání). Stejně příznaky byly dokonce u 71 % pacientů po záměrném požití EG (Watson a kol. 2004).

Nevyřešenými otázkami podle Caravatiho a kol. (2005) stále zůstávají: 1. riziko spojené s podáním etanolu jako antidota v domácích podmínkách v rámci první pomoci a zhodnocení jeho účinnosti; 2. zhodnocení zdrojů EG u dětských náhodných otrav; 3. míra korelace plazmatické koncentrace EG s klinickými příznaky intoxikace; 4. možný vliv onemocnění ledvin před intoxikací na zvýšení rizika následného renálního poškození.

Odpověď na první otázku, týkající se léčby etanolem, je důležitá zejména pro doporučení léčby v České republice, kde fomepizol není běžně dostupný. Současné požití větší dávky etanolu v kombinaci s EG je časté u sebevražedných pokusů a u alkoholiků. Předpokládá se, že v těchto případech etanol působí okamžitě jako antidotum a ovlivňuje pozitivně průběh intoxikace EG, který není metabolizován a je vylučován průběžně z organismu (Davis a kol. 1997). Tento vliv však není dostatečně dokumentován.

Pokud jde o možné dlouhodobé následky otravy EG, pouze jeden autorský kolektiv provedl také jednorázové následné ambulantní vyšetření pacientů po intoxikaci EG za šest měsíců (Hylander a Kjellstrand 1996). Za tuto dobu po intoxikaci mělo šest z devíti osob normální koncentraci kreatininu v séru, dva pacienti měli tuto koncentraci mírně zvýšenou (132 a 134 $\mu\text{mol/l}$) a pouze u jednoho muže přetrvávalo chronické renální selhání s hodnotou kreatininu v séru okolo 213 $\mu\text{mol/l}$. Ojedinelé kazuistiky naznačují, že zatímco u některých pacientů se poškození ledvin rychle zcela upraví (Collins a kol. 1970, Rasic a kol. 1999), u jiných může porucha renálních funkcí i nutnost hemodialýzy přetrvávat nejméně několik měsíců po akutní intoxikaci (Bobbitt a kol. 1986, Curtin a kol. 1992).

3.7 Muchomůrka zelená

3.7.1 Popis houby

Muchomůrka zelená (latinský název *Amanita phalloides*; Am. ph.) je nejjedovatější houba, která roste v České republice. Vyskytuje se hojně nejen v Evropě, ale i po celém světě (Bonnet a Basson 2002). Počet úmrtí v důsledku požití této houby se v Evropě pohybuje okolo jednoho sta za rok (Broussard a kol. 2001). Am. ph. roste hlavně v listnatých lesích (dub, buk) od června až do pozdního podzimu s maximem výskytu v srpnu a září. Její růst je závislý na dostatečném teplu a vlhku. Mladá plodnička je opatřená bílým obalem a je zanořená v půdě. Dospělá plodnice má klobouk nazelenalé barvy o průměru většinou 4–15 cm (obrázek č. 2). Bílé lupeny jsou zaoblené a v mládí kryté plachetkou. Třeň je bílý až nažloutlý, dole rozšířený v kulovitou měkkou hlízu. V hořejší polovině třeně se nachází blanitý, bílý nebo nažloutlý prsten.



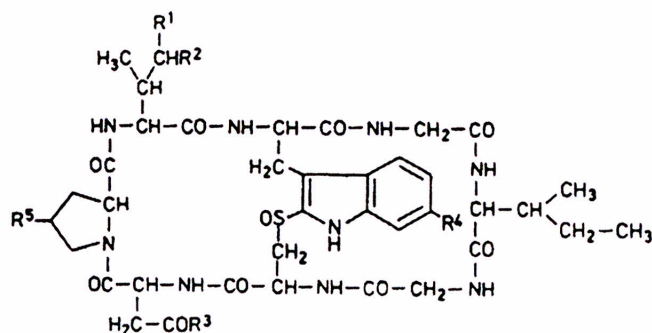
Obr. 2. Muchomůrka zelená (Bonnet a Basson 2002)

3.7.2 Toxicita

Celá houba včetně výtrusů obsahuje dvě skupiny vysoce toxických látek – amatoxiny a falotoxiny.

Amatoxiny jsou bicycklické oktapeptidy s indolovým jádrem, společnou aminokyselinou je isoleucin (obrázek č. 3). Název amatoxiny zahrnuje celou jednu skupinu toxinů, ze které jsou v houbě nejvíce zastoupeny α , β a γ -amanitin (Wieland 1983, Vetter 1998). Tyto toxiny jsou vysoce stabilní, vzdorují peptidázám trávicího ústrojí, usušení,

varu i mrazu (Klán a Baudišová 1990, 1993, Himmelmann a kol. 2001). Jedná se o bezbarvé ve vodě rozpustné krystaly.



Název toxinu	Substituenty				
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
α-amanitin	CH ₂ OH	OH	NH ₂	OH	OH
β-amanitin	CH ₂ OH	OH	OH	OH	OH
γ-amanitin	CH ₃	OH	NH ₂	OH	OH

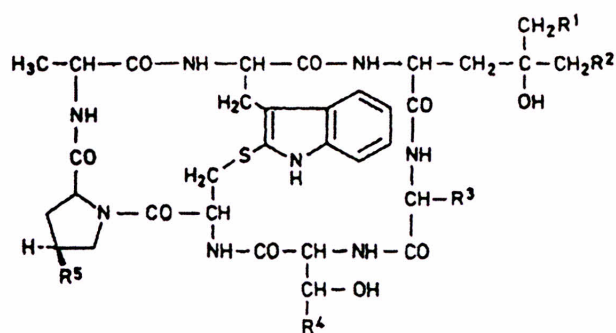
Obr. 3. Chemická struktura α, β a γ-amanitinu (Vetter 1998)

Amanitiny jsou vysoce toxické látky, již dávka 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti může být letální pro dospělého člověka (Karlson-Stiber a Persson 2003). Požití jedné dospělé plodnice *Am. ph.*, která obsahuje asi 5–8 mg amatoxinů, může znamenat letální množství pro dospělého člověka. Poměr a množství jednotlivých amatoxinů v houbě kolísá v závislosti na počasí a geografické poloze (Enjalbert a kol. 1999).

Amanitiny jsou velmi rychle vstřebávány se zažívacího traktu, brzy poškozují enterocyty, jsou vychytávány do jater transportním systémem v jaterních sinusoidách, který fyziologicky přenáší žlučové kyseliny, steroidy a některá xenobiotika. Již za hodinu od požití bývá v játrech nalezeno kritické množství amanitinů. V plazmě se amanitiny nacházejí pouze v relativně nízké koncentraci v krátkém období 24–48 hodin od požití, v moči je jejich koncentrace vyšší, maximum dosahují za 72 hodin od požití (Jaeger a kol. 1993). Toxiny se neváží na bílkoviny krevní plazmy, asi ze 60 % se volně vylučují z jater do žluče a prodělávají enterohepatální oběh. Ke stanovení amanitinů v biologickém materiálu se používá metoda vysokotlaké kapalinové chromatografie, ELISA nebo RIA.

Mechanismem toxického účinku amanitinů je ireverzibilní vazba na buněčný enzym RNA polymerázu II, která vede k jeho inaktivaci. Tím se během 24 hodin v buňce prudce snižuje množství mRNA. Důsledkem je inhibice buněčné syntézy všech proteinů a postupná nekróza hepatocytů, která začíná během 48 hodin po požití houby (Wieland 1983). Asi 85 % volných amanitinů se vylučuje močí v nezměněné formě. 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 i dehydratace a snížení prokrvení ledvin.

Druhou skupinou toxinů jsou falotoxiny, bicyklické heptapeptidy s indolovým jádrem, jejichž společnou aminokyselinou je L-alanin (obrázek č. 4). Z několika toxinů se toxikologicky může uplatňovat hlavně faloidin (Wieland 1983, Vetter 1998).



Název toxinu	Substituenty				
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Faloidin	OH	H	CH ₃	CH ₃	OH
Faloin	H	H	CH ₃	CH ₃	OH

Obr. 4. Chemická struktura faloidinu a faloinu (Vetter 1998)

Falotoxiny se liší od amatoxinů tím, že se nevstřebávají ve významném množství z trávicího traktu, při otravách se uplatnily jen výjimečně při úmyslném parenterálním podání (Flammer a Horak 2003). Rychle způsobují ireverzibilní polymeraci aktinových vláken mikrofilament, která vede k deformaci buněčné membrány (Wieland 1983, Vetter 1998).

3.7.3 Klinický obraz otravy

Intoxikace *Am. ph.* probíhá ve dvou fázích. Po delším období latence (obvykle 6–24 hodin) nastává první tzv. gastrointestinální fáze. Pro ni jsou charakteristické úporné gastrointestinální potíže (zvracení, průjem, koliky), vedoucí bez dostatečného doplnění tekutin rychle k dehydrataci s následným poklesem krevního tlaku, tachykardií a rozvrtem elektrolytů. Toto období trvá 2–4 dny, kdy se začínají objevovat příznaky jaterního a ledvinného poškození (Karlson-Stiber a Persson 2003).

Druhá, hepatorenální fáze, začíná druhý až třetí den po požití houby. Při lehkém průběhu se manifestují pouze biochemické změny, v těžších případech závažné poškození jater (zvětšení jater, ikterus, krvácivé projevy, jaterní encefalopatie), méně často i ledvin (oligurie, anurie). Ke smrti dochází většinou čtvrtý až sedmý den od požití hub. Nejčastější příčinou je selhání jater, selhání ledvin, rozvrat vnitřního prostředí a srdeční selhání (Karlson-Stiber a Persson 2003).

3.7.4 Léčení

Léčba se zahajuje výplachem žaludku a podáním projímadla, pokud pacient nezvracel a neměl průjmy. Základem léčby je opakované podávání velkých dávek aktivního uhlí (1 g/kg tělesné hmotnosti každé 2–4 hodiny), které váže amanitiny a přerušuje jejich enterohepatální oběh. Současně se koriguje vodní a elektrolytová rovnováha, aby byla udržena dostatečná GF, a je důležité monitorování zejména aktivity jaterních enzymů (ALT, AST) v séru, protrombinového indexu (či INR) a koncentrace bilirubinu, kreatininu a močoviny v séru.

Dále se podávají látky, které mají efekt antidota. V současné době se preferuje podávání i.v. silibininu (přípravek Legalon SIL). Jeho účinek je komplexní. Brání vstupu

amatoxinů do hepatocytů blokadou potřebného transportního systému, stimuluje tvorbu RNA polymerázy II, a tím podporuje proteosyntézu. Dále stabilizuje buněčnou membránu a má antioxidační vlastnosti (Wellington a Jarvis 2001). Účinnou terapií je nutno zahájit dříve, než dojde k navázání amanitinů v hepatocytech (nejlépe do 48 hod od požití houby) v dávkách 20 mg/kg/den i.v. ve čtyřech infuzích po dobu 3–5 dnů nebo i déle, až dojde k normalizaci aktivity jaterních enzymů v séru. Novinkou v léčbě je podávání N-acetylcysteinu (NAC) v iniciační dávce 150 mg/kg tělesné hmotnosti v 5% roztoku glukózy během 15 minut a poté v dávkách 300 mg/kg/den po dobu nejméně tří dnů u pacientů bez poškození jater (Montanini a kol. 1999, Butera a kol. 2004). V minulosti se hojně používal benzyloxybenzylpenicilin v megadávkách 300 000–1 mil. jednotek/kg tělesné hmotnosti po dobu 3–5 dní, případně další β -laktamové antibiotikum – ceftazidim. Nedávná přehledová studie však neprokázala jejich účinnost (Enjalbert a kol. 2002).

Sekundární eliminační metody, jako forsírovaná diuréza, hemodialýza a hemoperfúze, jsou z důvodu farmakokinetiky toxinů účinné jen maximálně do 24 hodin od intoxikace. Od jejich používání se proto ustupuje.

Při závažném poškození jater je mnohdy jediným řešením jejich transplantace. Indikací k transplantaci jater je pokles protrombinového indexu pod 25 % a současně zvýšení koncentrace kreatininu v séru nad horní hranici fyziologické normy třetí až desátý den po intoxikaci (Ganzert a kol. 2005).

3.7.5 Prognóza intoxikací

V prognóze intoxikací po požití Am. ph. zůstává mnoho nejasného. Informace o dlouhodobém vývoji jaterních lézí jsou tedy stále nedostatečné a neúplné.

Studii, zahrnující 205 případů intoxikace muchomůrkou zelenou, publikovali Floersheim a kol. (1982). Retrospektivně hodnotili průběh intoxikací Am. ph. potvrzených ve střední Evropě v letech 1971 až 1980. Celková mortalita byla 22,4 %. Prognosticky významné byly především tři faktory: nižší věk, krátká doba latence mezi požitím houby a prvními klinickými příznaky a pokles protrombinového indexu. Mortalita u dětí mladších deseti let byla 51,3 %, zatímco u starších pacientů 16,5 %. Průměrná doba latence do objevení prvních příznaků byla pro fatální případy 10,3 hodin, pro ostatní 12,6 hodin. Osmdesát čtyři % pacientů s hodnotou protrombinového indexu pod 10 % zemřelo druhý nebo třetí den od požití houby, zatímco ve druhé skupině otrávených osob, jejichž nejnižší hodnota protrombinového indexu byla vyšší než 40 %, přežili všichni. Jako prognosticky nevýznamné se ukázalo zvýšení aktivity aminotransferáz i koncentrace kreatininu v séru.

Jaeger a kol. (1993) sledovali prospektivně v letech 1984–1989 průběh intoxikací po náhodném požití Am. ph. u 45 pacientů. Potvrdili výskyt vyšší mortality v souvislosti s nižším věkem (mortalita 33,3 % u dětí versus 13,9 % u dospělých) a také prognostický význam poklesu protrombinového indexu pod 10 %. Průměrná aktivita aminotransferáz v séru (AST i ALT) korelovala se závažností intoxikace. Nejvyšší zvýšení bylo pozorováno obvykle druhý až třetí den od požití houby, k úpravě hodnot docházelo čtvrtý až pátý den. Koncentrace bilirubinu v séru se normalizovala většinou druhý až třetí den po intoxikaci, její významné zvýšení v této době znamenalo špatnou prognózu.

Jen málo dalších studií se zabývá vyšším počtem intoxikovaných pacientů. Většinou se jedná o ojedinělé kazuistiky. V Československu při hodnocení případů z dotazů TIS v letech 1990–1991 představovala mortalita 25,9 %. Floersheimovy prognostické faktory se ve studii s 27 pacienty nepotvrdily. Kratší interval od objevení

příznaků do zahájení terapie byl naopak prognosticky příznivý (Pelclová a Rakovcová 1993).

Nejobsáhlejší metaanalýzu hodnotící léčení intoxikace Am. ph. publikovali nedávno Enjalbert a kol. (2002) Studie srovnávala účinnost terapie u 2108 hospitalizovaných pacientů, jejichž případy byly publikovány v lékařské literatuře v Evropě a Severní Americe v období posledních 20 let. Celková mortalita se pohybovala mezi 1,4 % až 43,5 % v závislosti na typu používané léčby v historickém vývoji. Bylo potvrzeno, že mortalita je v posledních letech podstatně nižší než před 15 a více lety. Mimo jiné je to způsobeno dokonalejší podpůrnou a symptomatickou terapií.

Při rozhodování o transplantaci jater se jako prognosticky významné faktory ukázaly: pokles protrombinového indexu, stupeň jaterní encefalopatie, závažnost hypoglykémie, hyperbilirubinémie, zvýšení aktivity ALT, AST v séru, koncentrace kreatininu v séru a věk pacienta (Floersheim a kol. 1982, Marugg a Reutter 1985, Pinson a kol. 1990, Bektas a kol. 1996, Beckurts a kol. 1997, Ganzert a kol. 2005).

Žádná z uvedených studií nesledovala dlouhodobé následky jaterního poškození po akutní intoxikaci. Pouze ojedinělé práce se zaměřily na další vývoj zdravotního stavu pacienta po intoxikaci Am. ph. Fantozzi a kol. (1986) sledovali po dobu jednoho roku 14 pacientů z celkového počtu 44 intoxikovaných Am. ph., u nichž byla při propuštění z nemocnice zvýšena aktivita ALT a AST v séru. U 43 % se hodnoty normalizovaly do půl roku, u 57 % se do jednoho roku od propuštění tyto hodnoty neupravily a biopsie jater prokázala chronickou aktivní hepatitidu. Naopak Bartoloni a kol. (1985) konstatovali, že u 12,5 % z celkového počtu 64 pacientů intoxikovaných Am. ph. jaterní biopsie šest měsíců po propuštění z nemocnice prokázala chronickou aktivní hepatitidu. Její výskyt koreloval se závažnými iniciačními symptomy intoxikace. Další sledování těchto pacientů však již nepokračovalo.

4 Cíle práce

Cílem předkládané disertační práce je:

- 1. Zjistit počty intoxikací hepatotoxickými a nefrotoxickými látkami v dotazech TIS v České republice, zhodnotit jejich závažnost a vybrat nejvýznamnější noxy poškozující játra a ledviny.**
- 2. Popsat a zhodnotit průběh akutních intoxikací po požití etylénglykolu.**
- 3. Popsat a zhodnotit průběh akutních intoxikací po požití muchomůrky zelené.**
- 4. Zjistit, u jak velkého podílu osob se funkce jater nebo ledvin neupraví k normě během 4 týdnů po otravě.**
- 5. Sledovat vývoj toxické léze v různém časovém odstupu od intoxikace.**
- 6. Vyhodnotit, které faktory běžně dostupné ve zdravotnické dokumentaci jsou pro zhojení toxické léze rozhodující a za jakých podmínek dochází k úpravě funkce ledvin nebo jater ad integrum.**
- 7. Doporučit případné změny v terapeutických postupech.**

5 Metodika

5.1 Diagnóza intoxikace

V elektronické evidenci dotazů TIS byly vyhledány retrospektivně v letech 2000–2004 případy hospitalizovaných pacientů pro intoxikaci hepatotoxickými a nefrotoxickými látkami a následně se zaměřením na EG a Am. ph.

Údaje o dalších osobách v souboru, jejichž otravy nebyly konzultovány s TIS, jsme získali v klasických nebo elektronických databázích toxikologických laboratoří a ústavů soudního lékařství na území celé České republiky. Tato specializovaná oddělení se kromě Prahy nacházejí pouze v několika dalších městech: Brno, České Budějovice, Hradec Králové, Liberec, Olomouc, Ostrava, Pardubice, Plzeň, Sokolov a Ústí nad Labem.

Na základě písemné žádosti doručené do příslušného lékařského zařízení, kde byl konkrétní pacient hospitalizován, nám byla zaslána jeho zdravotnická dokumentace (propouštěcí zpráva z hospitalizace nebo ambulantní zpráva).

Pacient byl zařazen do studie, pokud vypil dokumentované množství EG (anamnestický údaj) 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.

5.2 Přehled dat

K analyzovaným datům pro obě dvě skupiny intoxikovaných patřily: věk pacienta (dítě bylo definováno jako osoba mladší patnácti let), pohlaví, 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.

Přesné vypité množství tekutiny EG se určuje dosti obtížně. Běžně se používá odhad podle počtu spolknutých doušků. Objem jednoho doušku závisí nejen na věku, ale i na pohlaví pacienta. Používali jsme hodnoty uváděné v literatuře (Jones a Work 1961, Watson a kol. 1983, Nilsson a kol. 1996, Ratnapalan a kol. 2003), kde průměrný objem jednoho doušku vody u dětí ve věku 18–66 měsíců byl 5–10 ml, u dětí ve věku 6–9 let 10 ml, u dětí ve věku 10–15 let 20 ml a u dospělých 25,6 ml (u dospělých mužů to však může být až 40 ml). Velikost jednoho doušku u dětí mladších 18 měsíců nebyla v literatuře uvedena.

Dávku u intoxikací Am. ph. jsme odhadovali podle udaného počtu sněžených hub pacientem.

V tabulce č. 5 jsou uvedena fyziologická rozmezí biochemických parametrů v séru monitorujících funkce jater a ledvin u dětí do 15 let, dospělých žen a mužů. Pokud byly údaje dostupné, byly tyto parametry sledovány u všech pacientů. Zvýšení určité veličiny bylo definováno jako překročení její hodnoty pro horní fyziologickou mez.

Tab. 5. Fyziologická rozmezí biochemických parametrů v séru monitorujících funkce jater a ledvin (Masopust 1998)

Parametr funkce jater	Děti do 15 let	Dospělé ženy	Dospělí muži	Jednotky
Aspartátaminotransferáza (AST)	0,20–0,63	0,16–0,75	0,16–0,75	μkat/l
Alaninaminotransferáza (ALT)	0,25–0,60	0,17–0,75	0,17–0,75	μkat/l
Alkalická fosfatáza (ALP)	1,12–6,50	0,66–2,20	0,66–2,20	μkat/l
γ-glutamyltransferáza (GMT)	0,10–0,39	0,14–0,68	0,14–0,84	μkat/l
Bilirubin	2,0–17,0	2,0–17,0	2,0–17,0	μmol/l
Parametr funkce ledvin				
Urea (močovina)	1,8–6,7	2,0–6,7	2,8–8,0	mmol/l
Kreatinin	27–88	44–110	44–110	μmol/l

Další laboratorní data, která byla zaznamenávána ze zdravotnické dokumentace, zahrnovala u osob intoxikovaných EG plazmatickou koncentraci EG. Toxická koncentrace v plazmě byla definována jako > 0,20 g/l (Barceloux a kol. 1999). Byla hodnocena acidobazická rovnováha krve, acidóza byla definována jako pH < 7,39 (Masopust 1998). U pacientů intoxikovaných Am. ph. byl navíc sledován protrombinový index (PI) jako marker srážlivosti krve. Jeho snížení bylo definováno jako PI < 75 % (Masopust 1998).

Informace o léčbě se soustředily na podávání antidot a hepatoprotektiv (etanolu, benzylpenicilinu, silibininu, NAC, kyseliny thioktové), na aplikaci jiných léčiv a na použití sekundárních eliminačních metod (forsírované diurézy, hemodialýzy, hemoperfúze). Dále byl zaznamenán výsledek ultrasonografického a bioptického vyšetření jater či ledvin v případech, kdy byly tyto metody použity, popřípadě sekční nález.

5.3 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.

U otrav EG byla testována shoda (nulová hypotéza) nebo rozdíl (alternativní hypotéza) mezi aritmetickými průměry číselných veličin mezi skupinami dospělých, kteří požili EG náhodně, a mezi těmi, kteří jej vypili při sebevražedném pokusu. Druhé testování bylo mezi skupinami dospělých s normalizací koncentrace kreatininu v séru do jednoho měsíce od intoxikace a dospělých se zvýšenou stejnou hodnotou za dobu delší než jeden měsíc po otravě. Parametry zahrnovaly věk pacientů, velikost dávky EG, plazmatickou koncentraci EG, časový interval mezi otravou a hospitalizací (zahájením léčby), pH krve, koncentraci kreatininu v séru, osmolalitu séra a délku hospitalizace.

V případech intoxikací Am. ph. byla testována shoda (nulová hypotéza) nebo rozdíl (alternativní hypotéza) mezi aritmetickými průměry číselných veličin mezi skupinami dospělých bez alterace a s alterací laboratorních markerů jaterního i ledvinného poškození během hospitalizace. Mezi sledované parametry patřily věk pacientů, časové intervaly od požití houby k rozvoji prvních zažívacích potíží a k hospitalizaci (zahájení léčby), aktivita

AST a ALT v séru, protrombinový index, koncentrace celkového bilirubinu a kreatininu v séru a délka hospitalizace.

Normalita rozdělení všech zpracovávaných výsledků byla testována pomocí výpočtu šikmosti a špičatosti (Gerylobová a Holčík 1985). Ve všech skupinách bylo prokázáno, že výsledky vykazovaly normální statistické rozdělení.

Pokud byly rozsahy výběrů menší než 30, bylo nutno nejdříve Snedecorovým F-testem rozhodnout, zda jsou rozptyly stejné nebo rozdílné (Gerylobová a Holčík 1985). Poté byl k testování použit dvouvýběrový t-test s rovností nebo nerovností rozptylů (Gerylobová a Holčík 1985).

Pro měření síly lineární závislosti mezi dvěma spojitými číselnými náhodnými veličinami (dávka EG, plazmatickou koncentrací EG, délkou časového intervalu mezi požitím toxické látky a zahájením léčby, pH krve, koncentrací kreatininu v séru, osmolalitou séra, délkou hospitalizace, aktivitou AST a ALT, protrombinovým indexem) jsme používali Pearsonův korelační koeficient (Meloun a kol. 1992).

5.4 Následné ambulantní sledování

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).

Ze zdravotnických dokumentací těchto osob jsme získali kontaktní údaje na doporučeného specialistu nebo na jeho praktického lékaře. Sledovali jsme další vývoj jaterního a/nebo ledvinného poškození, které bylo hodnoceno v následujících měsících většinou laboratorním stanovením stejných parametrů. V některých případech byla provedena také kontrolní ultrasonografie.

Nefrologové běžně používali k hodnocení závažnosti chronického renálního onemocnění pětistupňovou klasifikaci doporučenou K/DOQI (Kidney Disease Quality Outcome Initiative), která je založena na poklesu glomerulární GF nejméně tři měsíce (National Kidney Foundation 2002, Levey a kol. 2005). Toto hodnocení je vhodné zejména pro chronické stavy, u nichž se nepředpokládá zlepšení. Jednotlivé stupně této klasifikace jsou uvedeny v tabulce č. 6.

Tab. 6. Klasifikace chronického onemocnění ledvin

Stupeň	Popis	Glomerulární filtrace (ml/min/1,73 m ²)
1	Poškození ledvin s normální či zvýšenou GF	> 90
2	Poškození ledvin s mírným poklesem GF	60–89
3	Poškození ledvin se středním poklesem GF	30–59
4	Poškození ledvin se závažným poklesem GF	15–29
5	Selhání ledvin	< 15 (nebo dialýza)

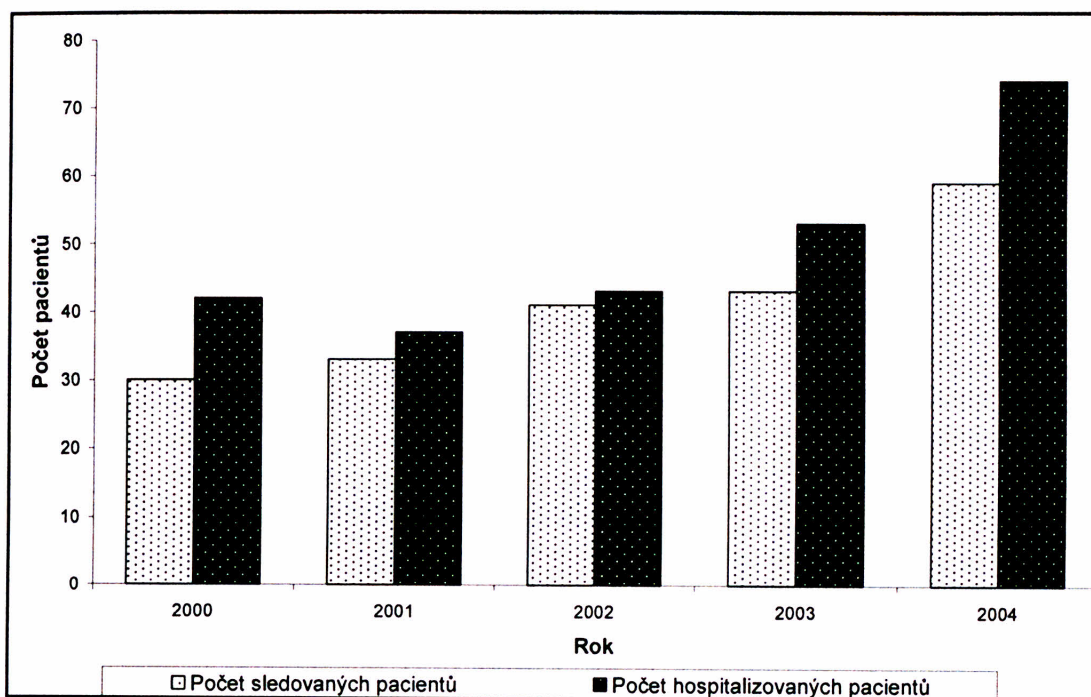
6 Výsledky

6.1 Etylénglykol

6.1.1 Souhrnná demografická a klinická data

Z let 2000–2004 se nám podařilo získat 206 propouštěcích zpráv pacientů intoxikovaných EG. Dle informací Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) bylo ve stejných letech hospitalizováno v nemocnicích na území České republiky celkem 249 osob s kódem diagnózy T 52.3 (toxický účinek glykolů) podle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí. Protože u tohoto diagnostického kódu jednoznačně převládají intoxikace EG, analyzovali jsme data 83 % všech lidí intoxikovaných EG v České republice v daných letech. Graf č. 1 znázorňuje počet námi sledovaných pacientů v jednotlivých letech ve srovnání s daty z ÚZISu.

Zjistili jsme, že v laboratořích v Českých Budějovicích a v Sokolově se nestanovuje koncentrace EG v séru a že na toxikologickém pracovišti v Plzni se běžně provádí pouze kvalitativní vyšetření.

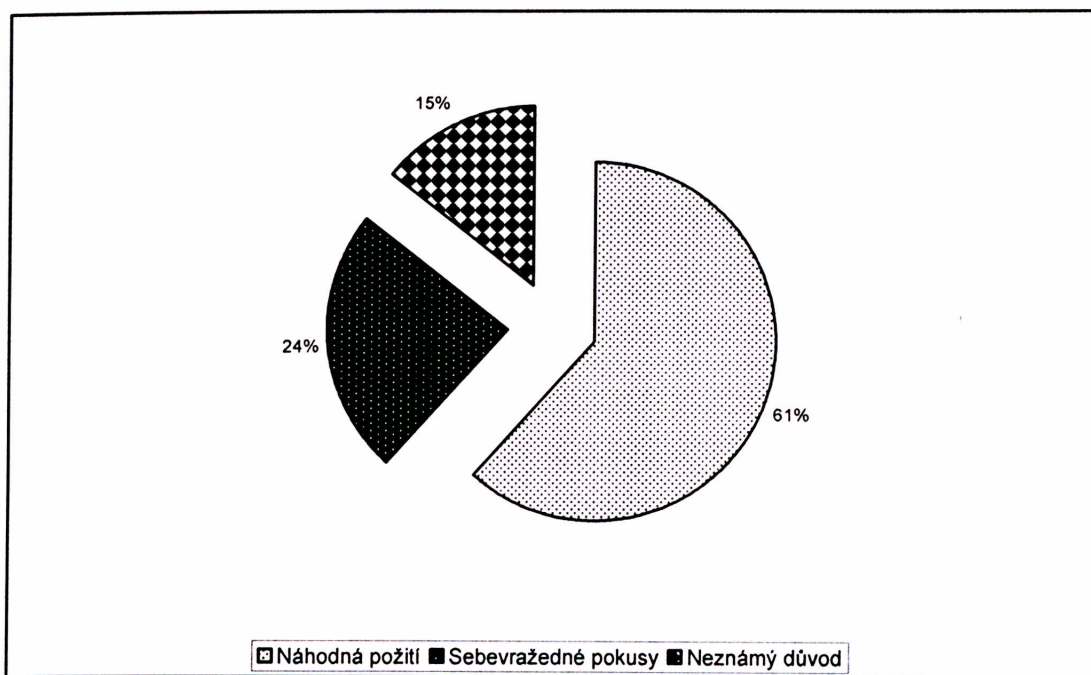


Graf 1. Počet pacientů s intoxikací EG (dle údajů TIS) sledovaných v letech 2000–2004 ve srovnání s celkovým počtem hospitalizovaných pacientů pro stejnou otravu podle ÚZISu

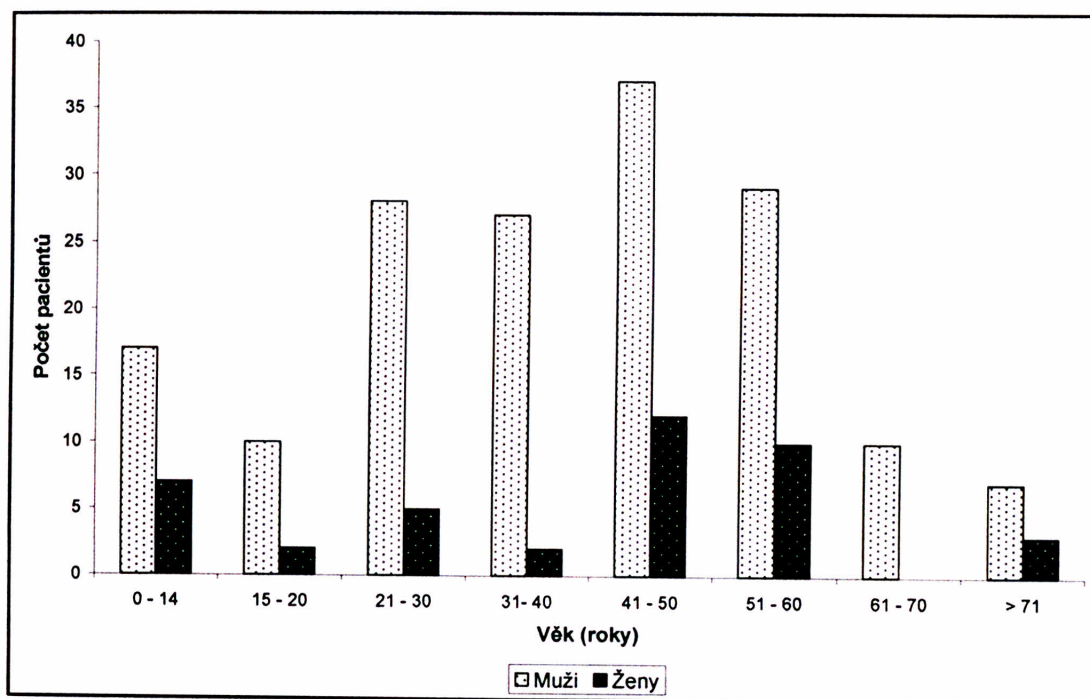
V našem souboru jednoznačně převažovala náhodná i sebevražděná požití dospělými muži (71 %) a dospělými ženami (17 %) nad náhodnými otravami u dětí (12 %). Celkem zemřelo pouze 24 dospělých, tj. 13 % ze všech dospělých pacientů. U dětí jsme nezaznamenali sebevražděný pokus EG ani úmrtí.

Graf č. 2 znázorňuje rozdělení všech pacientů podle příčiny otravy a graf č. 3 podle věku a pohlaví. Grafy č. 4–9 porovnávají mezi skupinami dětí, dospělí – náhodná požití a dospělí – sebevražděné pokusy průměrnou požitou dávkou EG, průměrný časový interval

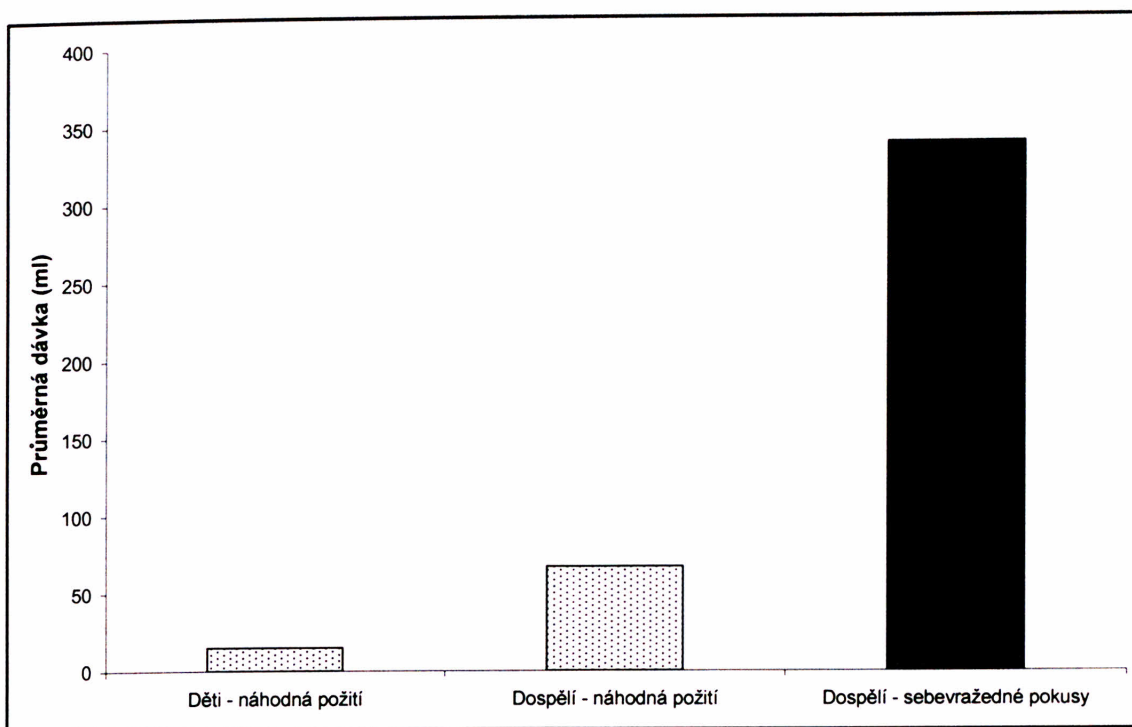
mezi požitím EG a hospitalizací, průměrnou nejvyšší plazmatickou koncentraci EG, průměrné nejnižší pH krve, průměrnou nejvyšší koncentraci kreatininu v séru a procenta pacientů v kómatu. Pokud byly údaje dostupné, jsou doplněny sledované veličiny i u skupiny zemřelých pacientů.



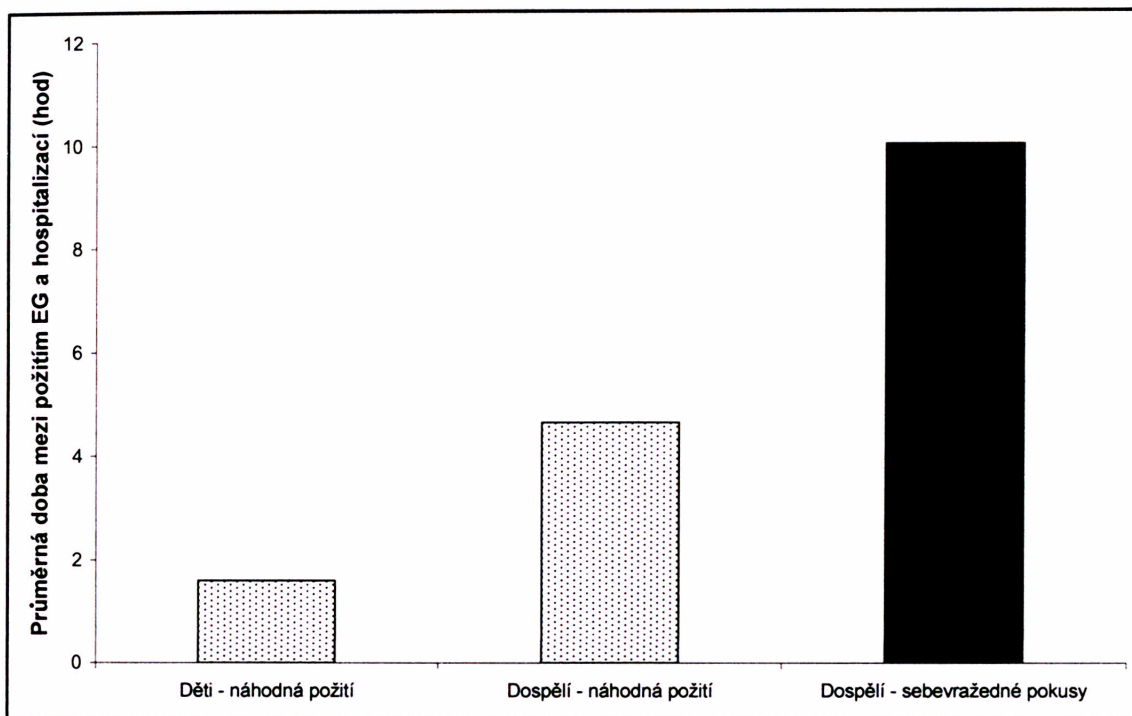
Graf 2. Rozdělení pacientů s intoxikací EG podle příčiny otravy



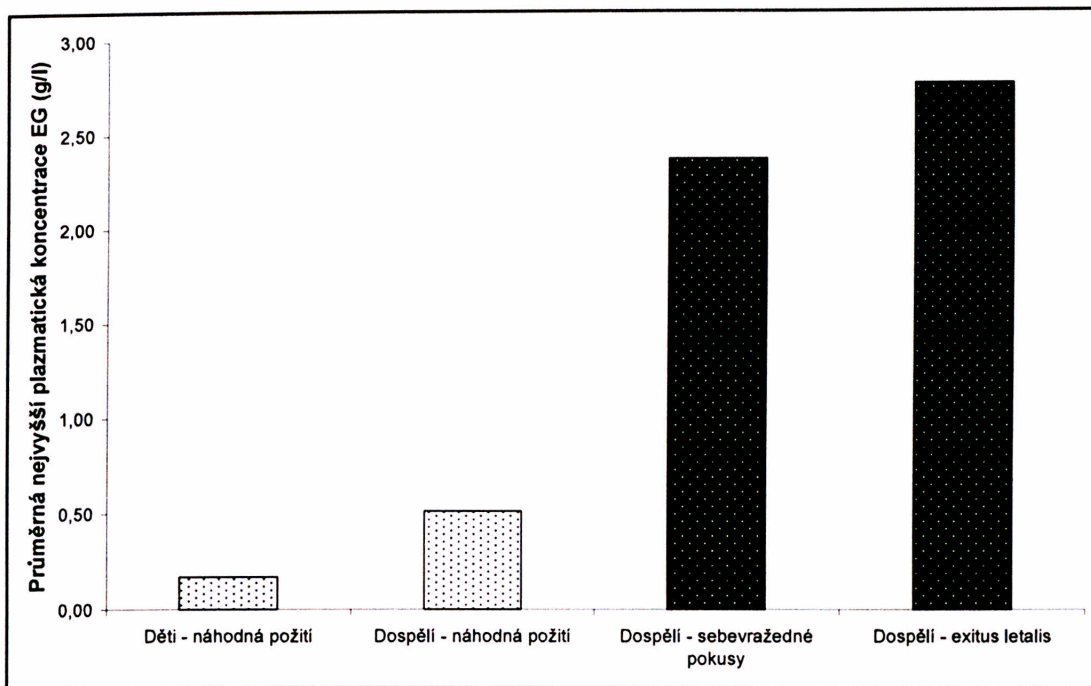
Graf 3. Rozdělení pacientů s intoxikací EG podle věku a pohlaví



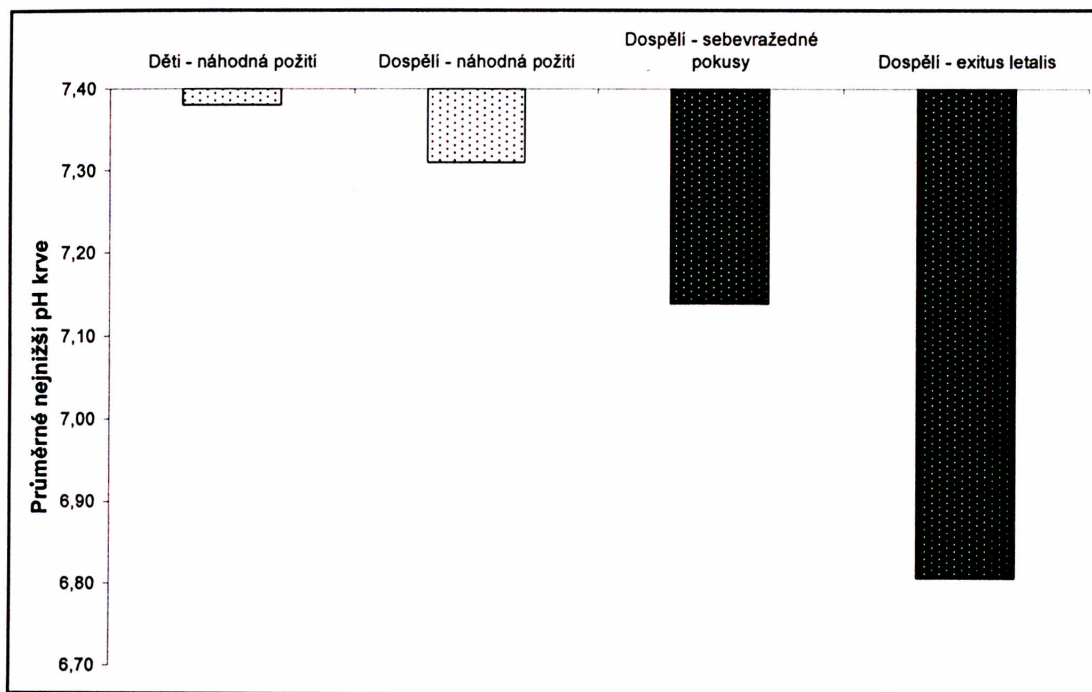
Graf 4. Srovnání průměrné požité dávky EG ve skupinách osob podle příčiny požití a věku



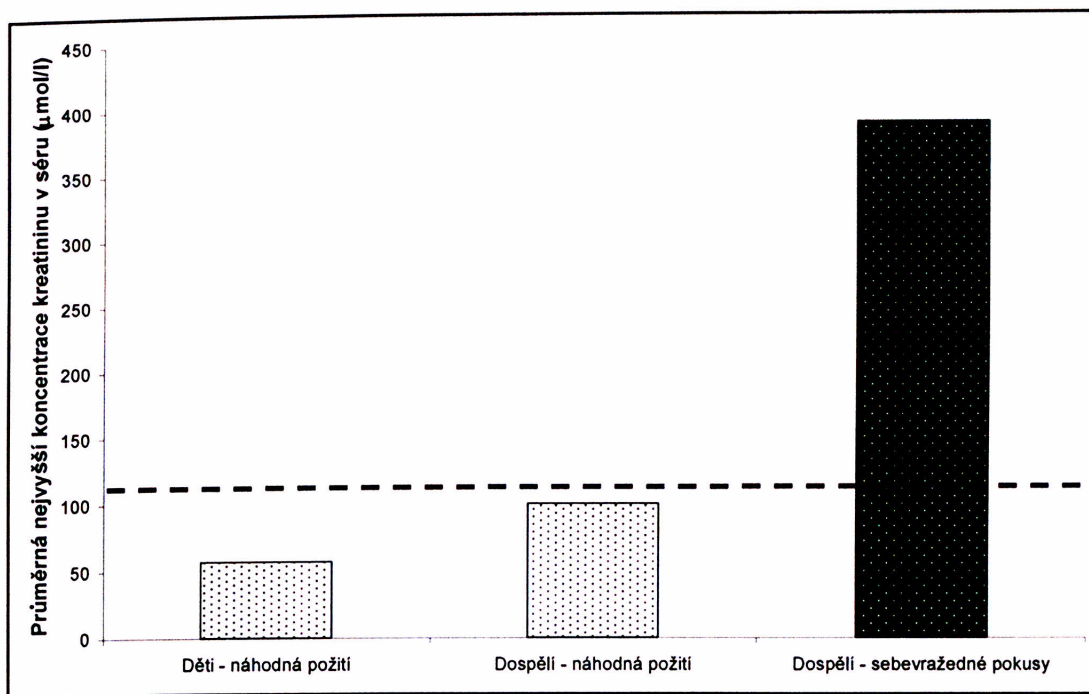
Graf 5. Srovnání průměrného časového intervalu mezi požitím EG a hospitalizací (zahájením léčby) ve skupinách osob podle příčiny požití a věku



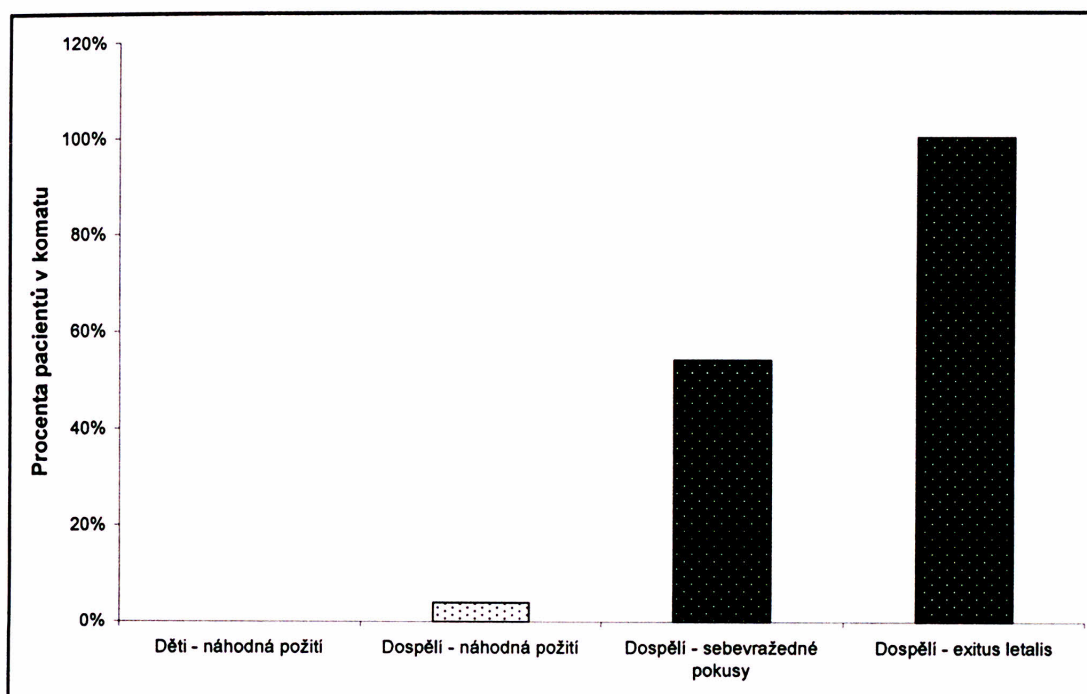
Graf 6. Srovnání průměrné nejvyšší plazmatické koncentrace EG ve skupinách osob podle příčiny požití a věku



Graf 7. Srovnání průměrného nejnižšího pH krve ve skupinách osob podle příčiny požití a věku



Graf 8. Srovnání průměrné nejvyšší koncentrace kreatininu v séru ve skupinách osob podle příčiny požití a věku (horní hranice fyziologické normy je znázorněna přerušovanou čarou)



Graf 9. Srovnání procent pacientů v kómatu ve skupinách osob podle příčiny požití a věku

6.1.2 Děti

Všech 24 dětí požilo EG náhodou. Podrobné údaje o nich jsou uvedeny v tabulce č. 7. Děti jsou v tabulce seřazeny vzestupně podle poměru dávka EG/tělesná hmotnost. V případě, že nebyla tato hodnota známa, byla dalším kritériem pro uspořádání dat plazmatická koncentrace EG či závažnost metabolické acidózy. Dětské pacienti jsou v následujícím textu číslováni podle pořadí v této tabulce.

Nejnižší udaná dávka, kterou děti vypily, představovala jeden doušek (asi 10 ml), nejvyšší množství bylo 2–3 doušky (30 ml). Nízkým požitým dávkám odpovídají i plazmatické koncentrace EG převážně v netoxickém rozmezí s výjimkou čtyř dětí – č. 9, 11, 12, 18. Bylo známo, že EG byl skladován jenom pětkrát v originální láhvi, ale jedenáctkrát v plastové láhvi od nealkoholického nápoje.

Zvracení po EG bylo spontánní u dětí č. 2, 11, 23 a vyvolané u dětí č. 9 a 19. Většina dětí (75 %) byla hospitalizována ve velmi krátké době (do jedné hodiny) od nehody, u 42 % dětí byl ještě proveden výplach žaludku.

Etanol v rámci první pomoci byl podán dítěti ještě v domácím prostředí rodiči jen jednou u chlapce č. 1, lékařem v prvním zdravotnickém zařízení celkem šestkrát. Dle obecného doporučení TIS dostaly intoxikované děti pivo nebo zředěný alkoholický nápoj různého druhu. Jiných 14 dětí bylo léčeno tímto antidotem při hospitalizaci v nemocnici, u 12 z nich byl také aplikován i.v. 5% roztok glukózy jako prevence hypoglykémie. Z možných nežádoucích účinků etanolu se jen objevilo zvracení – u batolete č. 15 a somnolence u dětí č. 11, 19 a 22. Hypoglykémie nebyla zaznamenána.

Excitace, poruchy rovnováhy a pozdější somnolence u pacientů č. 2, 18 a 24 byly způsobeny působením samotného EG a nikoliv etanolu, protože se u nich projevil ještě doma před přijetím do nemocnice a zahájením léčby etanolem.

Léčení hemodialýzou si nevyžádal stav žádného otráveného dítěte. Pouze v jednom případě, a to u chlapce č. 12, přesáhla plazmatická koncentrace EG indikační hranici pro hemodialýzu o výši 0,50 g/l, pH krve měl jen mírně snížené. Toto dítě sice nedostalo etanol v rámci první pomoci, přesto se u něj neprojevil žádné příznaky intoxikace.

6.1.3 Dospělí – náhodná požití

Ze 71 pacientů, kteří velikost dávky EG byli schopni upřesnit, nejčastěji (39krát) dospělí vypili množství do 30 ml (okolo 1 doušku), dále 15krát mezi 30–60 ml (okolo 2 doušků) a 17krát asi 60–100 ml (3 doušky). Stejně jako u dětí bylo nejčastější příčinou požití uchování EG v neoznačené lahvi od nealkoholického nápoje.

Vybraná data pacientů jsou znázorněna v tabulkách č. 8, 9 a 10. Dospělí jsou v nich také seřazeni vzestupně podle poměru dávka EG/tělesná hmotnost. Při shodě dávek nebo při neznámé tělesné hmotnosti podle plazmatické koncentrace EG či závažnosti metabolické acidózy. V textu jsou osoby číslovány opět podle pořadí v těchto tabulkách. Podrobněji jsme se zabývali pouze těmito 71 pacienty se známou požitou dávkou EG, abychom zhodnotili vliv dávky v rámci nehody na průběh intoxikace.

Celkem 27 pacientů zvracelo, většinou velmi brzo po omylu s EG, a to v důsledku vypití většího množství vody (jeden až dva litry) podané v rámci první pomoci. Na pálení v krku okamžitě po požití tekutiny nebo na její hořkou nepříjemnou chuť si stěžovali čtyři muži. Výplach žaludku byl proveden u 39 % pacientů.

Etanolem bylo léčeno 93 % osob. Pro první pomoc dostalo pivo, fernet, slivovici, rum nebo vodku 19 pacientů (7 doma). U žádného z nich nebyly popsány žádné příznaky

ebriety při příjmu do nemocnice. V nemocnici byl aplikován etanol celkem u 89 % pacientů.

Pouze jeden muž č. 20, který vypil jeden doušek EG, obdržel etanol v rámci první pomoci v domácích podmínkách. Ze tří pacientů, kteří vypili dva doušky a byli přijati v delších časových intervalech po 3, 4 a 5 hodinách od požití, dostal etanol pro první pomoc opět jenom jeden muž č. 46. Ve stejné skupině (v tabulce č. 9) byla zjištěna nejvyšší plazmatická koncentrace EG 1,21 g/l u 79leté pacientky č. 45 s hypertenzí v anamnéze. Z pěti pacientů, kteří vypili tři doušky EG a u nichž byl interval mezi požitím a léčbou delší (5 a 7 hodin), byli léčeni etanolem pro první pomoc jen dva muži č. 55 a 67. V tabulce č. 10 byla zjištěna nejvyšší plazmatická koncentrace EG 1,90 g/l u 79letého pacienta č. 60 s chronickou renální insuficiencí na podkladě vaskulární nefrosklerózy a benigní hypertrofií prostaty.

U 17 pacientů byla použita další léčebná metoda – hemodialýza. Výše plazmatické koncentrace EG 0,50 g/l, která je indikací k hemodialýze, se vyskytovala jen u 9 z nich. Pouze jednou u ženy č. 69 byla přítomna také závažná metabolická acidóza pod 7,25. Naopak u dvou pacientů č. 36 a 59, kteří byli hospitalizováni do půl hodiny až jedné hodiny od intoxikace a jejichž plazmatické koncentrace EG byly 0,82 a 0,77 g/l, nebyla hemodialýza provedena.

U žádného dospělého pacienta se po náhodném požití EG nerozvinulo akutní renální selhání nebo anurie. Analýza moči prokázala ojedinělé krystaly šťavelanu vápenatého u muže č. 52 s renální kolikou první den otravy EG. Nejvyšší koncentrace kreatininu v séru (191 $\mu\text{mol/l}$) byla naměřena u již zmíněného muže č. 60 s chronickým poškozením ledvin na podkladě vaskulární nefrosklerózy v anamnéze. Kreatinin byl jen mírně zvýšen (111–124 $\mu\text{mol/l}$) u dalších 8 pacientů. Pouze u 7 pacientů se projevíly mírné účinky EG na CNS (bolest hlavy, vertigo, zmatenost, excitace).

Jen jeden pacient ze skupiny dospělých, kteří EG požili náhodou, zemřel. Tento 74letý muž v anamnéze s chronickým onemocněním ledvin, jehož koncentrace kreatininu v séru se dlouhodobě pohybovala kolem hodnoty 170 $\mu\text{mol/l}$, s benigní hypertrofií prostaty, ischemickou chorobou srdeční a náhradou aortální chlopně, se napil údajně malého množství nespécifikovaného množství nemrznoucí tekutiny obsahující 98 % EG. Jeho data jsou pro informaci uvedena na konci tabulky č. 10 (jedná se o pacienta č. 72). Druhý den po nehodě byl muž přijat k hospitalizaci, byl slabý, anurický, v laboratorním nálezu dominovala metabolická acidóza (pH 7,12). Během hospitalizace byl opakovaně léčen hemodialýzami (kreatinin v séru dosahoval až 1 115 $\mu\text{mol/l}$). Průběh intoxikace byl komplikován hypotenzí, srdečním selháváním a urosepsí rezistentní na léčbu antibiotiky. Muž zemřel tři měsíce po požití EG s diagnózou metabolického selhání a sepsy.

Tab. 7. Data dětí intoxikovaných EG

Číslo pacienta	Pohlaví/věk (roky)	Dávka EG (ml)	Dávka EG/hmotnost (ml/kg)	Interval (hodiny)	Koncentrace EG (g/l)	PH krve	Osmolalita (mosm/l)	Kreatinin (μmol/l)	VŽ	ETOH první pomoc	ETOH	HD
1	M/10	10	0,27	1	0,13	NORM	NORM	66	-	+	+	-
2	M/14	20	0,32	4	0,17	7,32	298	72	-	-	+	-
3	M/8	10	0,33	3	-	7,42	298	49	-	-	+	-
4	M/9	10	0,33	3	0,04	NORM	288	NORM	-	+	-	-
5	M/8	10	0,35	1	0,02	NORM	290	63	+	-	-	-
6	Ž/7	10	0,40	1	-	7,41	297	63	-	-	+	-
7	M/5	10	0,42	1	-	NORM	286	37	+	-	+	-
8	M/4	10	0,67	1	-	7,37	308	59	+	-	+	-
9	M/2	10	0,71	1	0,32	NORM	NORM	NORM	-	-	+	-
10	M/8	20	0,77	1	0,14	7,40	NORM	43	+	+	+	-
11	M/10	30	0,79	1	0,30	7,34	326	71	-	-	+	-
12	M/4	20	1,11	1	0,67	7,38	311	69	+	-	+	-
13	M/5	?	?	2	0,03	7,37	NORM	66	+	-	+	-
14	M/2	?	?	1	0,03	7,38	NORM	43	-	-	+	-
15	M/2	?	?	1	0,04	NORM	297	49	-	+	+	-
16	Ž/10	10	?	4,5	0,05	7,34	292	67	-	+	+	-
17	Ž/4	10	?	1	0,16	NORM	297	56	+	-	-	-
18	M/6	?	?	7	0,22	7,35	NORM	54	-	-	+	-
19	Ž/2	?	?	1	-	7,36	284	58	-	-	+	-
20	Ž/2	?	?	1	-	7,39	308	46	+	+	+	-
21	M/3	?	?	1	-	7,41	NORM	NORM	+	+	-	-
22	Ž/1	?	?	1	-	7,41	294	NORM	-	-	+	-
23	Ž/5	30	?	1	-	NORM	NORM	58	-	-	-	-
24	M/2	?	?	1	-	NORM	NORM	50	+	-	+	-
Průměr/ počet	5,5	14,7	0,54	1,6	0,17	7,38	298,3	56,9	10x	7x	19x	0x

Poznámka: + - ano; - - ne (nebylo měřeno); ? - neznámý údaj; M - muž; Ž - žena; Koncentrace EG - nejvyšší plazmatická koncentrace etylénglykolu naměřená během hospitalizace; Interval - časový interval mezi pozitivit EG a hospitalizací; NORM - normální; i když číselně neznámá hodnota; PH krve - nejnižší pH krve naměřené během hospitalizace; Osmolalita - nejvyšší osmolalita séra naměřená během hospitalizace; Kreatinin - nejvyšší koncentrace kreatininu v séru během hospitalizace; VŽ - výplach žaludku; ETOH první pomoc - etanol podán jako první pomoc; ETOH - léčba etanolem v nemocnici; HD - hemodialýza.

Tab. 8. Data 39 dospělých, kteří požíli náhodou maximálně jeden doušek EG (30 ml)

Číslo pacienta	Pohlaví/věk (roky)	Dávka EG (ml)	Dávka EG/hmotnost (ml/kg)	Interval (hodiny)	Koncentrace EG (g/l)	PH krve	Osmolalita (mosm/l)	Kreatinin (μmol/l)	VŽ	ETOH první pomoc	ETOH	HD
1	M/45	20	0,17	3	-	7,43	293	NORM	-	-	+	-
2	M/45	15	0,18	2	-	7,44	?	89	-	-	-	-
3	M/22	15	0,19	1	0,03	NORM	?	NORM	-	+	-	-
4	M/24	30	0,29	1	-	NORM	301	92	-	-	+	-
5	M/43	30	0,29	3	-	7,39	336	115	-	-	+	-
6	M/27	30	0,32	1	-	?	?	?	-	+	+	-
7	M/22	30	0,33	2	-	7,45	321	96	+	-	-	-
8	M/26	30	0,33	2	0,09	7,36	296	116	-	-	+	-
9	M/58	30	0,33	1	0,03	7,38	318	80	-	+	+	-
10	M/35	30	0,37	1	0,02	7,29	308	85	+	-	+	-
11	M/64	30	0,37	1	-	NORM	?	64	-	+	+	-
12	Ž/45	30	0,38	3	-	7,42	?	86	+	-	-	+
13	M/43	30	0,38	2	0,04	7,43	?	97	-	+	+	-
14	M/51	30	0,38	0,5	-	7,43	337	88	-	-	+	-
15	M/37	30	0,38	1	0,41	7,32	367	101	?	-	+	-
16	M/18	30	0,39	1	0,03	7,35	290	111	+	-	+	-
17	M/35	30	0,40	1	0,12	7,42	331	79	-	-	+	-
18	M/52	30	0,40	1	0,25	NORM	?	70	+	+	+	-
19	M/15	30	0,40	1	-	7,38	?	85	+	-	+	-
20	M/58	30	0,42	0,5	0,29	7,38	289	110	-	+	+	+
21	M/20	30	0,43	1	0,02	7,35	327	74	+	-	+	-
22	M/19	30	0,43	24	-	7,42	302	78	-	-	-	-
23	M/34	30	0,44	1	0,16	7,38	?	105	+	-	+	-
24	Ž/23	30	0,46	1	-	7,45	?	78	-	-	+	-
25	Ž/27	30	0,50	1	-	7,42	?	59	-	-	+	-
26	M/17	30	0,52	2	-	7,41	315	88	-	-	+	-
27	Ž/48	30	0,56	1	0,43	7,33	310	66	-	+	+	+
28	M/16	30	0,57	1	0,03	7,28	?	99	-	-	+	-
29	M/29	30	?	0,5	0,01	7,33	?	102	-	-	+	-
30	M/55	30	?	0,75	0,02	7,41	341	99	+	-	+	-
31	M/75	10	?	1,5	0,04	?	?	?	?	+	-	-
32	M/55	30	?	0,5	0,06	7,41	299	68	-	-	+	-
33	M/40	30	?	0,5	0,08	NORM	293	50	+	-	+	-
34	M/55	30	?	1	0,15	7,38	289	124	+	-	+	-
35	M/35	30	?	0,5	0,28	7,43	330	79	-	-	+	-
36	Ž/51	30	?	0,5	0,82	7,32	NORM	NORM	+	+	+	-
37	M/37	30	?	1	-	7,36	315	74	+	-	+	-
38	M/50	30	?	4	-	7,37	292	96	-	-	+	-
39	M/45	30	?	1	-	7,42	?	115	-	+	-	-
Průměr/ počet		28,5	0,38	1,87	0,07	7,39	313,0	88,8	13x	11x	32x	3x

Poznámka: + – ano; – – ne (nebylo měřeno); ? – neznámý údaj; M – muž; Ž – žena; Koncentrace EG – nejvyšší koncentrace etylglykolu v séru naměřená během hospitalizace; Interval – časový interval mezi požitím EG a hospitalizací; NORM – normální; i když číselně neznámá hodnota; PH krve – nejnižší PH krve naměřené během hospitalizace; Osmolalita – nejvyšší osmolalita séra naměřená během hospitalizace; Kreatinin – nejvyšší koncentrace kreatininu v séru naměřená během hospitalizace; VŽ – výplach žaludku; ETOH první pomoc – etanol podán jako první pomoc; ETOH – léčba etanolem v nemocnici; HD – hemodialýza.

Tab. 9. Data 15 dospělých, kteří požíli náhodou okolo 2 doušek EG (30–60ml)

Číslo pacienta	Pohlaví/věk (roky)	Dávka EG (ml)	Dávka EG/hmotnost (ml/kg)	Interval (Hodiny)	Koncentrace EG (g/l)	PH krve	Osmolalita (mosm/l)	Kreatinin (μmol/l)	VŽ	ETOH první pomoc	ETOH	HD
40	M/48	60	0,52	1	0,07	7,29	303	88	+	-	+	-
41	M/36	50	0,64	3	0,67	NORM	?	96	-	-	+	+
42	M/37	50	0,67	2	0,09	7,43	?	89	-	-	+	+
43	M/28	50	0,77	2	-	7,45	?	86	+	-	+	-
44	M/23	50	0,79	2	0,02	?	?	77	-	-	+	-
45*	Ž/79	60	0,88	5	1,21	NORM	288	115	+	?	?	+
46	M/15	50	0,98	4	0,57	NORM	311	72	-	+	+	+
47	M/26	50	?	0,5	0,03	NORM	289	90	-	-	+	-
48	M/30	60	?	1	0,03	7,43	314	78	+	-	+	-
49	Ž/44	60	?	21	0,04	7,39	308	60	-	-	+	-
50	Ž/44	45	?	1	0,10	7,40	286	69	+	+	+	+
51	M/37	50	?	1	0,23	7,39	?	81	+	+	+	+
52	M/53	50	?	1	0,34	7,40	292	121	+	+	+	+
53	M/44	50	?	2	-	7,33	299	110	-	-	+	-
54	M/63	50	?	1	-	7,35	?	98	-	-	+	-
Průměr/ počet	40,5	52,3	0,77	3,2	0,09	7,39	298,9	88,6	6x	4x	14x	7x

Poznámka: + - ano; - - ne (nebylo měřeno); ? - neznámý údaj; M - muž; Ž - žena; Koncentrace EG - nejvyšší plazmatická koncentrace etylglykolu naměřená během hospitalizace; Interval - časový interval mezi požitím EG a hospitalizací; NORM - normální, i když číselně neznámá hodnota; PH krve - nejnižší pH krve naměřené během hospitalizace; Osmolalita - nejvyšší osmolalita séra naměřená během hospitalizace; Kreatinin - nejvyšší koncentrace kreatininu v séru během hospitalizace; VŽ - výplach žaludku; ETOH první pomoc - etanol podán jako první pomoc; ETOH - léčba etanolem v nemocnici; HD - hemodialýza.

* hypertenze v anamnéze.

Tab. 10. Data 17 dospělých, kteří požíli náhodou okolo 3 doušek EG (60–100 ml)

Číslo pacienta	Pohlaví/věk (roky)	Dávka EG (ml)	Dávka EG/hmotnost (ml/kg)	Interval (hodiny)	Koncentrace EG (g/l)	pH krve	Osmolalita (mosm/l)	Kreatinin (μmol/l)	VŽ	ETOH první pomoc	ETOH	HD
55	M/54	80	0,82	7	0,42	7,37	NORM	99	-	+	+	-
56	M/41	75	1,00	1	0,53	7,38	330	97	+	+	+	+
57	M/50	100	1,02	1	0,30	7,31	NORM	89	-	-	+	-
58	M/43	100	1,07	0,75	-	7,38	297	89	+	-	+	-
59	M/50	100	1,33	1	0,77	7,37	310	?	+	-	+	-
60*	M/79	100	1,41	4	1,90	?	345	191	-	-	+	+
61	M/25	100	1,43	1	0,07	7,34	NORM	77	+	-	+	+
62	Ž/58	100	1,67	1	0,14	7,47	NORM	82	-	-	+	-
63	M/42	70	?	1	0,02	7,30	?	115	+	-	+	-
64	M/54	75	?	1	0,05	7,39	?	110	+	-	+	-
65	M/50	100	?	0,5	0,07	NORM	NORM	NORM	-	-	+	+
66	M/19	70	?	0,5	0,25	7,28	300	98	+	+	+	+
67	M/55	100	?	5	0,38	?	?	NORM	+	+	+	-
68	M/39	100	?	0,5	0,56	NORM	NORM	NORM	-	-	+	+
69	Ž/78	90	?	5	0,59	7,23	310	102	-	-	+	+
70	Ž/30	100	?	3	-	7,35	324	76	-	-	+	-
71	M/60	100	?	0,25	-	738	NORM	90	+	-	+	-
Průměr/ počet	48,6	91,8	1,20	1,9	0,38	7,37	316,5	101,2	9x	4x	17x	7x
72°	M/74	?	?	24	?	7,12	?	1115	-	-	-	+

Poznámka: + – ano; – – ne (nebylo měřeno); ? – neznámý údaj; M – muž; Ž – žena; Koncentrace EG – nejvyšší plazmatická koncentrace etylenglykolu naměřená během hospitalizace; Interval – časový interval mezi požitím EG a hospitalizací; NORM – normální; i když číselně neznámá hodnota; PH krve – nejvyšší pH krve naměřené během hospitalizace; Osmolalita – nejvyšší osmolalita séra naměřená během hospitalizace; Kreatinin – nejvyšší koncentrace kreatininu v séru naměřená během hospitalizace; VŽ – výplach žaludku; ETOH první pomoc – etanol podán jako první pomoc; ETOH – léčba etanolem v nemocnici; HD – hemodialýza.

* chronické onemocnění ledvin v anamnéze.

° muž s chronickým onemocněním ledvin a ischemickou chorobou srdeční v anamnéze zemřel za tři měsíce po náhodném požití neznámého množství EG.

6.1.4 Dospělí – sebevražedné pokusy

Čtvrtina pacientů se k vypití EG uchýlila v sebevražedném úmyslu v krizové psychické situaci. Často se jednalo o požití kombinace látek: v 37 % s etanolem, v 10 % s léčivými (benzodiazepiny, psychofarmaka, antihistaminika) a ve 4 % s rodenticidy na bázi superwarfarinů.

Průměrně požitá dávka byla u této skupiny podstatně větší než u náhodného požití (339 ml), čemuž odpovídá i průměrná koncentrace EG v séru 2,37 g/l. Časový interval mezi otravou a hospitalizací byl u 22 % osob delší než 12 hod a jen u 18 % do 4 hodin. Bohužel téměř u poloviny (49 %) osob nebyl znám, protože pacienti byli přijímáni často již v kómatu nebo odmítali s lékaři na toto téma hovořit.

Přes všechny zmíněné negativní faktory zemřeli pouze tři pacienti. U 54leté ženy byla zjištěna vysoká plazmatická koncentrace EG o výši 8,32 g/l. Pacientka byla nalezena doma již v hlubokém bezvědomí, po průkazu intoxikace EG byla léčena kombinací etanolu a hemodialýzy. Po celou dobu hospitalizace (17 dnů) se však její zdravotní stav zhoršoval, nedošlo ke zlepšení stavu vědomí. U 43letého muže byla post mortem prokázána velmi vysoká plazmatická koncentrace EG 5,51 g/l. Tento muž byl nalezen doma ve stadiu velmi pokročilé hniloby. Žádné další údaje nejsou proto známy. Také 51letý chronický alkoholik vypil neznámé množství EG. Byla u něj naměřena nízká plazmatická koncentrace EG, na hranici detekovatelné meze, EG byl však přítomen ve vysoké koncentraci v moči (10,38 g/l). Ihned byl aplikován etanol i.v. a pro anurii byl pacient opakovaně hemodialyzován. Příčinou úmrtí 23. den hospitalizace byla sepsa a šokový stav.

Naopak otravu EG přežila 48letá žena, u které bylo naměřeno pH krve 6,50. Tato hodnota byla vůbec nejnižší ze všech osob, které intoxikaci přežili. Žena byla přijata k hospitalizaci v bezvědomí a s akutním renálním selháním. Byla léčena opakovanými hemodialýzami. Její plazmatická koncentrace EG nebyla měřena.

Ve 37 % případech vypili pacienti současně EG s větším množstvím etanolu. Koncentrace etanolu v plné krvi se u nich při přijetí do nemocnice pohybovala v rozmezí 0,55–2,63 ‰. Dalších 27 % pacientů dostalo etanol pro první pomoc v prvním zdravotnickém zařízení, do něhož se dostali. Nejspíše díky tomu přežilo 8 pacientů, u kterých přesáhla plazmatická koncentrace EG hodnotu 5,00 g/l. Celkem 86 % všech pacientů, kteří požíli EG v sebevražedném úmyslu, bylo v nemocnici léčeno i.v. etanolem.

Pochopitelně nelze rozlišit depresivní působení EG a etanolu na CNS. Mírné narkotické účinky (útlum, somnolence, bolest hlavy, smazaná řeč, obluzenost nebo porucha koordinace) se vyskytly u 27 % pacientů; závažné poruchy vědomí (bezvědomí, kóma) u 60 %.

Na základě laboratorních hodnot (plazmatické koncentrace EG, závažnosti metabolické acidózy) nebo klinických příznaků otravy (akutní renální selhání u 29 %) byla hemodialýza indikována u 46 pacientů. Provedena nakonec byla u 76 % z nich podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Sedm osob bylo léčeno pouze hemodialýzou (nedostávali v nemocnici etanol). U žádného pacienta se nevyskytly zdravotní komplikace ve spojení s použitím této sekundární eliminační metody.

Raritou byly čtyři suicidální pokusy EG u 30letého muže, bezdomovce s depresivní bipolární poruchou léčenou kombinací antidepresiv. Požitá množství a vybrané laboratorní údaje jsou uvedeny v tabulkách č. 11 a 12.

Tab. 11. Vybraná data pacienta intoxikovaného opakovaně EG v sebevražedném úmyslu

Datum intoxikace	Dávka EG (ml)	Interval (hodiny)	Délka hospit. (dny)	Koncentrace EG v plazmě (g/l)	Koncentrace EG v moči (g/l)
Prosinec 2002	?	?	24	1,03	3,77
Únor 2003	1000	12	2	0,26	6,49
Květen 2003	500	6	3	0,28	2,39
Květen 2005	500–750	?	7	2,88	11,46

Poznámka: ? – neznámý údaj; Interval – časový interval mezi požitím EG a hospitalizací; Délka hospit. – délka hospitalizace; Koncentrace EG – nejvyšší koncentrace etylenglykolu během hospitalizace.

Tab. 12. Laboratorní údaje u pacienta intoxikovaného opakovaně EG v sebevražedném úmyslu

Datum intoxikace	PH krve	Osmolalita (mosm/l)	Kreatinin (μmol/l)	Močovina (mmol/l)
Prosinec 2002	6,85	301	388	28,00
Únor 2003	7,37	320	59	1,40
Květen 2003	7,18	315	168	6,74
Květen 2005	6,90	367	301	8,17

Poznámka: PH krve – nejnižší pH krve během hospitalizace; Osmolalita – nejvyšší osmolalita séra během hospitalizace; Kreatinin – nejvyšší koncentrace kreatininu v séru během hospitalizace; Močovina – nejvyšší koncentrace močoviny v séru během hospitalizace.

V prosinci 2002 byl tento pacient nalezen na ulici v bezvědomí, s povrchním dýcháním (GCS 3). Při přijetí na oddělení anesteziologie a resuscitace byl v kómatu, měl periferní cyanózu, miózu a nepravidelný plus. V laboratorních hodnotách byla nápadná metabolická acidóza (pH 6,85). Proto se ihned pomýšlelo na intoxikaci EG a byla zahájena i.v. léčba hydrogenuhličitánem sodným, etanolem a také hemodialýza. Druhý den se u pacienta rozvinuly ARDS, akutní kardiovaskulární a renální selhání, porucha koagulace s krvácením z dýchacích cest a levého ucha. Anurická fáze akutního renálního selhání trvala tři dny (močil 6–10 ml moči/24 hodin). Během tří týdnů se jeho renální funkce normalizovaly.

V únoru 2003 během vycházky z psychiatrické kliniky pacient vypil opět dle svých slov 1000 ml nemrznoucí směsi s EG a dvě piva, poté spontánně zvracel. Při příjmu na jednotku intenzivní péče za 12 hodin byl zcela bez příznaků a laboratorních odchylek. Během dalších dvou dnů při i.v. léčbě etanolem nedošlo ani k rozvoji metabolické acidózy. Plazmatická koncentrace EG byla však mnohem nižší, než je pro udanou požitou dávku typické. Domníváme se proto, že pacient požil podstatně méně EG, než uvedl.

V květnu 2003 se tento pacient dostavil do nemocnice sám bez klinických příznaků intoxikace, tentokrát po vypití údajně 500 ml EG. Laboratorně byla prokázána metabolická acidóza (pH 7,18) a mírné zvýšení kreatininu v séru (168 μmol/l). Po léčbě etanolem a po jednom cyklu hemodialýzy mohl být muž po třech dnech v pořádku propuštěn.

V květnu 2005 byl tento muž nalezen na ulici v kómatu. Byl mu proveden výplach žaludku, podána jedna vysoká dávka aktivního uhlí. V laboratorním nálezu dominovala při přijetí závažná metabolická acidóza (pH 6,90) a vysoká koncentrace kreatininu v séru (301 μmol/l). Při podezření na intoxikaci EG byla zahájena ihned specifická léčba etanolem a hemodialýzou. Během hemodialýzy se jeho zdravotní stav rychle zlepšil. Diuréza zůstala tentokrát po celou dobu v normě.

6.1.5 Dospělí – úmrtí

Otrava EG jako příčina smrti byla uvedena u 24 dospělých pacientů (6 žen a 18 mužů). Pouze u tří osob bylo konstatováno, že požili EG v sebevražedném úmyslu a u jednoho muže, že se jej napil náhodou. U 20 osob byla příčina požití nejasná. Na intoxikaci EG usuzovali ošetřující lékaři většinou z výskytu typických klinických příznaků. Výše požitých dávek nebyly objasněny. Závažné otravy EG byly později potvrzeny stanovením plazmatických koncentrací EG (průměrná hodnota 2,77 g/l) u 18 pacientů.

Dva zemřelí (jeden muž a jedna žena) byli nalezeni již doma v pokročilém stadiu rozkladu, EG byl u nich prokázán v žaludečním obsahu a v krvi. U muže byla zjištěna také koncentrace etanolu v krvi 1,11 ‰ a v sekčním nálezu byly přítomny v ledvinách typické krystaly šťavelanu vápenatého. Žena, alkoholička, se současně intoxikovala léčivou (diazepamem a zolpidemem). V jejím pitevním nálezu dominoval otok mozku, histologicky byla prokázána vakuolární degenerace epitelu ledvinných glomerulů, krystaly šťavelanu vápenatého v ledvinných kanálcích a mírná jaterní steatóza.

U zbylých 22 pacientů bylo známo jen omezené množství údajů. Všichni byli při přijetí do nemocnice v kómatu se závažnou metabolickou acidózou (průměrné pH 6,81). Nejnižší pH krve bylo dokonce 6,30. Jedenáct osob zemřelo již během prvního nebo druhého dne hospitalizace, 8 pacientů do dvou týdnů od otravy a jen tři za delší dobu od intoxikace. Jeden muž, který vypil EG snad omylem a trpěl chronickým onemocněním ledvin, exitoval až po dvou měsících (jeho kazuistika byla podrobněji popsána v kapitole dospělí – náhodná požití).

Sice jen u 7 zemřelých pacientů (29 %) bylo známo, že zkombinovali EG s etanolem, ale podle jejich anamnestických údajů bylo pravděpodobně 50 % z nich závislých na alkoholu.

U 63 % osob této skupiny se rozvinulo akutní renální selhání s anurií s nutností léčby hemodialýzou, polovině osob byl aplikován etanol jako antidotum. Ostatní zemřeli dříve, než byla objasněna příčina jejich závažného zdravotního stavu a než mohla být specifická léčba zahájena. Požitá dávka u nich není známa a většina laboratorních hodnot nebyla k dispozici.

Bezprostřední příčinou úmrtí bylo kardiopulmonální selhání (srdeční zástava) v kombinaci s metabolickým rozvratem vnitřního prostředí, případně se sepsí. Pitva nebyla nařízena u všech zemřelých. Kromě již uvedených dvou pitevních protokolů jsme jich získali ještě šest (všechny obsahovaly histologické vyšetření). Pokud jde o nálezy v ledvinách, vyskytovala se v nich akutní tubulární nekróza (3x), velké množství krystalů šťavelanu vápenatého (3x) v proximálních i distálních tubulech či ve sběracích kanálcích (v buňkách i v lumen), vzácně i v mozku (1x), a prosáknutí ledvinného intersticia (1x). U chronických alkoholiků byla popsána jaterní centrizonální nekróza (1x), steatóza (2x), fibróza (1x) a cirhóza (1x). Častým nálezem byl edém mozku (5x), méně často plic (2x).

6.1.6 Statistické výsledky

Srovnání skupin dospělí – náhodná požití a dospělí – sebevražedné pokusy

Mezi skupinami dospělých, kteří požili EG náhodně, a mezi těmi, kteří jej vypili při sebevražedném pokusu, byl testován rozdíl nebo shoda v následujících číselných veličinách: věk, časový interval mezi požitím EG a hospitalizací (zahájením léčby), délka hospitalizace, požitá dávka EG a vybrané laboratorní parametry naměřené během hospitalizace (nejvyšší plazmatická koncentrace EG, nejvyšší koncentrace kreatininu

v séru, nejvyšší osmolalita séra a nejnižší pH krve). Skupina dospělých, u nichž byla příčina požití EG neznámá (10 pacientů), nebyla do zpracování zahrnuta pro velmi nízký počet známých dat.

Přehled výsledků znázorňuje tabulka č. 13. V prvních dvou číselných sloupcích jsou vždy uvedeny aritmetické průměry a intervaly variability konkrétních veličin, ve třetím sloupci hodnoty významnosti p . Statisticky významný rozdíl na hladině významnosti α (0,05) je zvýrazněn tučným písmem.

Tab. 13. Srovnání výsledků mezi skupinami dospělí – náhodná požití a dospělí – sebevražedné pokusy

	Náhodná požití	Sebevražedné pokusy	P
Počet pacientů ve skupině	127	49	–
Věk pacientů (roky)	42,7±3,1	41,3±3,3	0,546279
Časový interval od požití (hodiny)	4,6±2,2	10,0±3,4	0,019314
Délka hospitalizace (dni)	7,7±2,3	14,0±3,4	0,003033
Požitá dávka EG (ml)	67±12	339±92	0,000002
Nejvyšší plazmatická koncentrace EG (g/l)	0,51±0,19	2,37±0,77	0,000031
Nejvyšší koncentrace kreatininu v séru (μmol/l)	100±44	390±100	0,000001
Nejvyšší osmolalita séra (mosm/l)	311,1±6,7	338,0±26,0	0,057735
Nejnižší pH krve	7,31±0,04	7,15±0,08	0,000924

U dospělých, kteří vypili EG náhodně, byly: průměrný časový interval, délka hospitalizace, velikost dávky EG, plazmatická koncentrace EG a nejvyšší koncentrace kreatininu v séru naměřené během hospitalizace signifikantně nižší a také průměrné snížení pH krve bylo významně nižší než u dospělých, kteří požili EG v sebevražedném úmyslu. Statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami nebyly shledány mezi věkem pacientů a osmolalitou séra.

U všech pacientů korelovala délka časového intervalu mezi požitím EG a hospitalizací (zahájením léčby) s délkou hospitalizace ($p = 0,012$) a s nejvyšší koncentrací kreatininu v séru ($p = 0,014$). U osob, které požily více než 150 ml EG (všichni patřili do skupiny sebevražedných pokusů), korelovalo vypité množství EG s nejvyšší koncentrací kreatininu v séru ($p = 0,013$) a se závažností metabolické acidózy ($p = 0,026$). Všichni intoxikovaní EG, u kterých byla zjištěna závažná metabolická acidóza ($pH < 7,2$), požili vždy více než 150 ml a byli přijati do nemocnice v kómatu za dobu delší než jedna hodina od otravy EG. Zvýšení osmolality séra nekorelovalo se žádným sledovaným parametrem.

Srovnání skupin dospělých, kteří přežili otravu EG, a dospělých, kteří zemřeli následkem intoxikace EG

Přehled sledovaných parametrů a srovnání mezi skupinami dospělých pacientů, kteří intoxikaci EG přežili, a dospělých pacientů, kteří následkem otravy EG zemřeli, je zobrazen v tabulce č. 14. Byly použity jen číselné veličiny, jejichž hodnoty byly známy u obou skupin (věk pacienta, plazmatická koncentrace EG a pH krve). Opět jsou v prvních dvou číselných sloupcích uvedeny aritmetické průměry a intervaly variability konkrétních veličin, ve třetím sloupci hodnoty významnosti p . Statisticky významný rozdíl na hladině významnosti α (0,05) je zvýrazněn tučným písmem.

Tab. 14. Srovnání výsledků mezi skupinami dospělých, kteří přežili, a dospělých, kteří zemřeli

	Přežití	Úmrtí	p
Počet pacientů ve skupině	158	24	–
Věk pacientů (roky)	41,8±2,3	53,3±5,8	0,000480
Nejvyšší plazmatická koncentrace EG (g/l)	1,17±0,32	2,77±,45	0,039793
Nejnižší pH krve	7,26±0,04	6,82±0,11	0,000006

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

6.1.7 Nefrotické účinky

Z celkového počtu 182 pacientů, kteří přežili akutní fázi intoxikace EG, se známka nefrotoxického poškození, definovaná jako zvýšení koncentrace kreatininu v séru nad 110 $\mu\text{mol/l}$, objevila u 50 osob (27 %). 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.

Dospělí s normalizací koncentrace kreatininu v séru do jednoho měsíce od intoxikace EG

Vybraná data těchto dospělých jsou uvedena v tabulce č. 15. Pacienti jsou v ní seřazeni sestupně podle nejvyšší koncentrace kreatininu v séru, která byla naměřena během hospitalizace. Tato hodnota byla u 74 % osob zvýšena jen mírně, tj. do 130 $\mu\text{mol/l}$. U 8 osob se upravila dokonce ve velmi krátké – době během jednoho týdne od intoxikace, u 5 osob během dvou týdnů.

Většina těchto dospělých (89 %) vypila EG náhodně, přesná dávka však byla známa jen u devíti mužů. Léčba spočívala v podávání etanolu (35 %), etanolu v kombinaci s hemodialýzou (35 %) nebo jen v provádění hemodialýzy (30 %), která musela být u poloviny ze 6 takto léčených pacientů provedena opakovaně.

Z příznaků intoxikace bylo diagnostikováno akutní renální selhání sedmkrát u případů 1A–5A, 9A a 13A, šest pacientů bylo při příjmu v kómatu (č. 2A–5A, 9A, 12A). Jeden muž (č. 8A) trpěl renální kolikou po dvou doušcích EG.

V močovém nálezu během akutního stadia otravy byla potvrzena mikroskopická hematurie u pěti osob, proteinurie u tří osob a oxalurie u dvou osob.

Ultrasonografie ledvin byla v akutním stadiu otravy provedena pouze u 6 osob. Jednou byla dokumentována nespecifická bilaterální nefropatie u ženy č. 14A (v anamnéze měla arteriální hypertenzi, hyperlipidémii a ischemickou chorobou srdeční se syndromem anginy pectoris). U dvou osob bylo prokázáno oboustranné zvětšení ledvin, přičemž však muž č. 1A měl zvětšené ledviny s drobnými kalcifikacemi na papilách již před otravou EG. U tohoto chronického alkoholika byla zjištěna v akutním stadiu otravy EG nejvyšší koncentrace kreatininu v séru (649 $\mu\text{mol/l}$) a při ultrasonografii byla nalezena také hepatomegalie a steatofibróza jater nejspíše alkoholového původu. Velikost dávky EG ani etanolu nebyla známa. Muž byl opakovaně hemodialyzován a po devíti dnech hospitalizace mohl být v dobrém zdravotním stavu propuštěn.

Tab. 15. Data 19 dospělých, u kterých se zvýšená koncentrace kreatininu v séru nad horní hranici fyziologické normy během hospitalizace upravila do 1 měsíce od otravy EG

Číslo pacienta	Pohlaví/věk (roky)	Dávka EG (ml)	Požítí ETOH/abúzus	Interval (hodiny)	Koncentrace EG (g/l)	pH krve	Kreatinin (μmol/l)	Močový nález	USG	Anamnéza
1A	M/54	?	+/+	1	?	7,39	649	-	NP	NP
2A	M/27	?	-/-	?	0,07	6,90	782	HU, PU	+	-
3A	M/41	?	+/+	10	?	7,01	406	HU	HP	HT
4A	Ž/45	?	-/+	10	0,25	6,67	404	HU, PU	-	HT
5A	M/42	?	-/-	?	0,79	7,19	256	HU	NP	HT
6A	M/47	100	-/-	?	1,12	7,24	129	OXAL	-	HT
7A	M/55	30	-/-	1	0,15	7,38	124	-	-	-
8A	M/53	50	-/-	1	0,34	7,40	121	HU, PU, OXAL	-	-
9A	M/40	?	?/+	?	0,30	7,08	119	-	-	-
10A	M/54	?	-/-	24	0,06	7,34	117	-	-	-
11A	M/26	30	-/-	2	0,09	7,36	116	-	-	-
12A	M/53	?	?/+	24	0,40	7,17	115	-	-	-
13A	M/64	?	?/-	48	?	7,23	115	-	-	-
14A	Ž/79	60	-/-	5	1,21	?	115	-	HP, NP	HT, HL, ICHS, AP
15A	M/42	75	-/-	1	0,02	7,30	115	-	+	-
16A	M/43	30	-/-	3	?	7,39	115	-	-	-
17A	M/57	150	-/-	1	0,27	7,43	113	-	-	-
18A	M/18	30	-/-	1	0,03	7,35	111	-	-	-
19A	M/33	100	-/-	2	0,96	7,40	111	-	-	-
Průměr/ počet	45,9	65,5	2x/5x	8,4	0,41	7,24	217,5	HU 5x, PU 3x, OXAL 2x	NP 3x, HP 2x	6x

Poznámka: + – ano; – – ne; ? – neznámý údaj; M – muž; Ž – žena; Koncentrace EG – nejvyšší plazmatická koncentrace eýlenglykolu naměřená během hospitalizace; Interval – časový interval mezi požitím EG a hospitalizací; NORM – normální, i když číselně neznámá hodnota; PH krve – nejnižší pH krve naměřené během hospitalizace; Kreatinin – nejvyšší koncentrace kreatininu v séru naměřená během hospitalizace; Močový nález – močový nález v akutní fázi intoxikace; HU – hematurie; PU – proteinurie; OXAL – oxalurie; NEG – negativní; USG – ultrasonografický nález v akutní fázi intoxikace; HP – známky poškození ledvin; NP – známky poškození ledvin; ELEV – zvýšená nad normu, ale neznámá hodnota koncentrace kreatininu v séru; HT – hypertenze; HL – hyperlipidémie; ICHS – ischemická choroba srdeční; AP – angina pectoris.

Data pacienta s poškozením ledvin v anamnéze jsou zvýrazněna tučně.

Dospělí se zvýšenou koncentrací kreatininu v séru nad horní hranici fyziologické normy za jeden měsíc od intoxikace EG

Údaje o těchto dospělých pacientech jsou uvedeny v tabulce č. 16. Z 31 osob se EG intoxikovalo údajně 35 % v sebevražděném úmyslu, u ostatních byla příčina otravy nejasná. Protože však 29 % pacientů vypilo současně etanol a celkem u 52 % byl znám abúzus alkoholu z anamnézy, předpokládáme, že skutečným důvodem většiny otrav byla záměna EG právě za etanol. Pro závislost na alkoholu svědčí také ultrasonografický jaterní nález (hepatomegalie, steatóza, portální hypertenze, cirhóza) u 7 pacientů a laboratorně mírné zvýšení aktivit jaterních aminotransferáz v séru u 15 osob (průměrné hodnoty AST 2,30 μ kat/l, a ALT 1,76 μ kat/l), které není charakteristické pro otravu EG.

U dvou mužů a jedné ženy bylo anamnesticky potvrzeno předchozí onemocnění ledvin. U pacienta č. 23B byla v dětství provedena oboustranná plastika ledvin (onemocnění nebylo blíže specifikováno). Žena č. 26B se opakovaně léčila pro pyelonefritidu. U muže č. 27B byla diagnostikována chronická renální insuficience na podkladě vaskulární nefrosklerózy.

Devadesát procent těchto intoxikovaných bylo léčeno etanolem a všichni hemodialýzou (73 % pro akutní renální selhání opakovaně). Šedesát jedno procento pacientů bylo přijato v bezvědomí. Z jiných závažných klinických příznaků se během hospitalizace vyskytovaly dechové potíže u 21 osob (respirační insuficience, bronchopneumonie, hyperventilace, dušnost, ARDS), kardiovaskulární příznaky otravy u 20 pacientů (hypertenze, tachykardie, toxická kardiomyopatie) a edém mozku u tří osob.

V akutním stadiu převažoval nález mikroskopické i makroskopické hematurie (9x) a proteinurie (6x) nad přítomností oxalátů (4x). U 18 osob byla provedena ultrasonografie, u 11 pacientů odpovídal ledvinový nález poškození EG (edém parenchymu ledvin).

Nejvyšší plazmatická koncentrace EG ve výši 7,50 g/l byla naměřena u 35letého muže (č. 3B) po vypití neznámého množství EG v sebevražděném úmyslu. Pacient byl hospitalizován v bezvědomí (GCS 3), s hypertenzí a hypotermií. Laboratorně byla také potvrzena metabolická acidóza (pH 6,84). Byla ihned zahájena léčba etanolem i.v a hemodialýzou. Přes tyto zákroky byl muž po dobu pěti dnů anurický. Do přeložení na psychiatrické oddělení za tři týdny se jeho renální funkce postupně upravovaly (koncentrace kreatininu v séru 253 μ mol/l, diuréza 3 000 ml/den, GF 31 ml/min). Jeho další osud však není znám.

Tab. 16. Data 31 dospělých, u kterých se zvýšená koncentrace kreatininu v séru nad horní hranici fyziologické normy během hospitalizace neupravila do 1 měsíce od otravy EG

Číslo pacienta	Pohlaví/věk (roky)	Dávka EG (ml)	Požítí ETOH/Abúzus	Interval (hodiny)	Koncentrace EG (g/l)	PH krve	Kreatinin (μmol/l)	Močový nálež	USG	Anamnéza	Ambulantní sledování
1B	M/70	?	+/–	24	?	7,06	1134	HU, PU	+	ANAL, HT-	ELEV za 43 M, kreat 200 ÚPR do 19 M
2B	M/42	200	–/–	7	?	7,29	923	–	–	–	?
3B	M/35	?	+/–	?	7,50	6,84	904	–	–	–	?
4B	M/57	150	+/–	10	?	7,00	900	–	–	–	ELEV za 19 M, kreat 119 ÚPR do 8 M
5B	M/43	?	–/–	16	0,18	7,15	895	–	NP	–	ÚPR do 5 M
6B	M/52	?	+/+	?	5,30	6,90	839	OXAL	NP	–	EX
7B	M/20	50	–/+	24	?	7,32	832	HU, PU	–	–	ÚPR do 24 M
8B	M/28	300	+/+	24	0,40	7,02	659	HU, OXAL	HP	HT	ELEV za 26 M, kreat 160
9B	M/66	?	–/+	?	3,40	6,99	641	HU	–	HT	?
10B	M/54	200	–/–	2	0,42	6,91	630	HU	HP, NP	–	?
11B	Ž/17	?	+/+	?	2,10	6,80	628	HU, PU, OXAL	NP	–	?
12B	M/55	?	–/+	?	?	6,70	612	–	HP, NP	–	ELEV za 50 M, kreat 119
13B	M/52	800	+/+	3	?	6,99	578	HU	HP, NP	HT	ÚPR do 4 M
14B	Ž/40	?	–/+	?	2,16	6,84	578	–	+	–	ÚPR do 2 M
15B	M/30	500	–/–	16	0,33	?	512	?	–	–	?
16B	M/38	?	+/–	?	0,29	7,11	500	?	HP, NP	–	ELEV za 19 M, kreat 138
17B	Ž/49	?	–/+	?	0,17	6,90	496	–	NP	–	?
18B	M/44	?	–/+	?	3,79	6,68	492	–	HP, NP	–	ÚPR za 2 M
19B	M/44	?	+/+	?	0,12	6,73	447	PU	NP	–	?
20B	Ž/58	?	–/+	?	0,57	6,79	423	–	–	–	?
21B	M/50	500	–/+	?	1,57	6,80	358	–	NP	–	?
22B	M/30	1000	+/+	24	?	7,13	290	–	+	–	ÚPR do 6 M
23B	M/37	800	+/–	?	5,46	7,29	285	–	–	NP	ÚPR do 2 M
24B	M/49	?	–/–	?	3,34	7,10	280	–	–	–	?
25B	Ž/36	200	–/+	12	?	6,96	236	HU	+	–	ÚPR do 6 M
26B	Ž/41	100	–/–	14	0,04	7,05	212	–	–	NP	ÚPR do 6 M
27B	M/79	100	–/–	4	1,90	7,00	191	–	+	NP, ICHS	ELEV za 7 M, kreat 137
28B	Ž/75	?	–/–	?	1,35	6,79	187	–	+	–	ÚPR do 2 M
29B	M/56	?	??	24	0,80	6,70	170	–	–	+	ÚPR do 2 M
30B	Ž/48	?	–/+	12	0,63	6,50	165	–	–	–	ÚPR do 2 M
31B	M/48	?	–/–	?	0,55	6,84	150	HU, PU, OXAL	–	–	?
Průměr/ počet	46,5	371,4	9x/16x	15,3	1,41	6,94	511,2	HU 9x, PU 6x, OXAL 4x	NP 11x, HP 6x	7x	-

Poznámka: + – ano; – – ne; ? – neznámý údaj; M – muž; Ž – žena; Koncentrace EG – nejvyšší plazmatická koncentrace etylglykolu naměřená během hospitalizace; Interval – časový interval mezi požitím EG a hospitalizací; NORM – normální; i když číselně neznámá hodnota; PH krve – nejnižší pH krve naměřené během hospitalizace; Kreatinin – nejvyšší koncentrace kreatininu v séru během hospitalizace; Močový nálež – močový nálež v akutní fázi intoxikace; HU – hematurie; PU – proteinurie; OXAL – oxalurie; USG – ultrasonografický nálež v akutní fázi intoxikace; HP – známky poškození jater; NP – známky poškození ledvin; ELEV – zvýšená nad normu, ale neznámá hodnota koncentrace kreatininu v séru; HT – hypertenze; ICHS – ischemická choroba srdeční; ANAL – lécha analgetiky; M – měsíc; EX – exitus letální.

Data pacientů s poškozením ledvin v anamnéze jsou zvýrazněna tučně.

Statistické výsledky srovnání skupin dospělých s normalizací koncentrace kreatininu v séru do jednoho měsíce od intoxikace a dospělých se zvýšenou koncentrací kreatininu v séru nad horní hranici fyziologické normy za jeden měsíc od intoxikace EG

Přehled sledovaných parametrů a srovnání mezi skupinami pacientů s brzkou úpravou a naopak s koncentrací kreatininu v séru zvýšenou nad horní hranici fyziologické normy za dobu delší než 1 měsíc od intoxikace EG je zobrazen v tabulce č. 17. Sledovány jsou stejné číselné veličiny jsou stejné jako v tabulce č. 13. Opět jsou v prvních dvou číselných sloupcích uvedeny aritmetické průměry a intervaly variability konkrétních veličin, ve třetím sloupci hodnoty významnosti p . Statisticky významný rozdíl na hladině významnosti α (0,05) je zvýrazněn tučným písmem.

Tab. 17. Srovnání výsledků mezi skupinami pacientů s normalizací a se zvýšením koncentrace kreatininu v séru do 1 měsíce od intoxikace EG

	Úprava do 1 měsíce	Alterace za 1 měsíc	p
Počet pacientů ve skupině	19	31	–
Věk pacientů (roky)	45,9±6,9	46,5±5,3	0,88917
Časový interval od požití (hodiny)	8,4±8,2	15,3±4,7	0,14041
Délka hospitalizace (dni)	11,6±4,2	25,6±5,3	0,00012
Požítá dávka EG (ml)	65,5±29,1	371,4±175,0	0,00293
Nejvyšší plazmatická koncentrace EG (g/l)	0,41±0,24	1,41±0,68	0,00944
Nejvyšší koncentrace kreatininu v séru ($\mu\text{mol/l}$)	217,5±96,3	511,2±102,3	0,00033
Nejvyšší osmolalita séra (mosm/l)	318,9±21,7	334,4±13,1	0,20182
Nejnižší pH krve	7,24±0,11	6,94±0,08	0,00004

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 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. Mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný rozdíl mezi věkem pacientů, časovým intervalem od požití a v osmolalitě séra.

6.1.8 Následné ambulantní sledování

Další ambulantní nefrologické sledování bylo doporučeno 34 pacientům, kteří byli propuštěni z nemocnice ze zvýšenou koncentrací kreatininu v séru nad 110 $\mu\text{mol/l}$. Jednalo se o všechny osoby, jejichž data jsou uvedena v tabulce č. 16, a o tři osoby (případy č. 2A–4A), jejichž data jsou uvedena v tabulce č. 15.

Celkem jsme nakonec dlouhodobě sledovali 21 osob, jejichž průměrná koncentrace kreatininu v séru při propuštění byla 234 $\mu\text{mol/l}$ (rozpětí 118–560 $\mu\text{mol/l}$), protože 12 pacientů se na další kontroly vůbec nedostavili. Jejich průměrná koncentrace kreatininu v séru při propuštění byla 193 $\mu\text{mol/l}$ (rozpětí 128–261 $\mu\text{mol/l}$).

Jeden muž (č. 16B) přerušil sledování za 19 měsíců od otravy EG, i když jeho koncentrace kreatininu v séru nebyla stále ještě v normě. Tento pacient vypil neupřesněné vysoké množství EG v ebrietě při oslavě. Za měsíc od požití prokázala ultrasonografie břicha hepatomegalii se steatózou a zvětšení levé ledviny, při biopsii ledvin byla histologicky prokázána toxická tubulární nekróza. Během dvouměsíční hospitalizace byl

pacient léčen 20krát hemodialýzou, později ambulantně po propuštění z nemocnice. Následné zprávy z hemodialyzačního střediska jsme bohužel nezískali. Do nefrologické poradny docházel muž velmi ojediněle. Jeho poslední návštěva se uskutečnila za 19 měsíců od otravy, kdy byla jeho koncentrace kreatininu v séru stále zvýšena na 138 $\mu\text{mol/l}$. Přetrvávala mírná proteinurie (0,66 g/24 hodin), mírná sekundární anémie bez léčby a sekundární hypertenze dobře kontrolovaná felodipinem a metoprololem. Lékařem byla také doporučena dieta s omezením bílkovin na 50 g.

Pacienti, kteří se na ambulantní kontroly nedostavili

Polovinu z těchto osob tvořili lidé se špatným sociálním zázemím a s abúzem alkoholu či návykových látek v anamnéze (tři ženy: 11B, 17B, 20B, tři muži: 19B, 21B, 31B). Dva muži s historií opakovaných suicidálních pokusů byli propuštěni z psychiatrických klinik (3B, 15B), jeden psychiatricky léčený pacient spáchal krátce po propuštění sebevraždu oběšením (č. 7B). Muž (24B) odmítl další hospitalizaci a odešel z nemocnice čtvrtý den po otravě. Poslední pacient (10B) byl slovenské národnosti, proto byl přeložen k léčbě na Slovensko. Dle sdělení tamějších lékařů nedocházel na nefrologické kontroly, ale za pět let byl znovu hospitalizován v závažném zdravotním stavu (bezvědomí, metabolická acidóza, akutní renální selhání) pro opakovanou intoxikaci EG. Jeho další osud není znám. Při ukončení hospitalizace průměrně za 18 dní nebyl hemodialýzou léčen již žádný pacient.

45letá žena (č. 4A), s abúzem alkoholu v anamnéze, navštívila nefrologa jen jednou za pět dní po propuštění z nemocnice. Její lehce zvýšená koncentrace kreatininu v séru (118 $\mu\text{mol/l}$) se za tuto krátkou dobu normalizovala, ale její GF byla ještě snížena na 56 ml/min. Na další kontroly se pacientka nedostavila.

Pacienti, jejichž zvýšená koncentrace kreatininu v séru nad horní hranici fyziologické normy se během sledování normalizovala

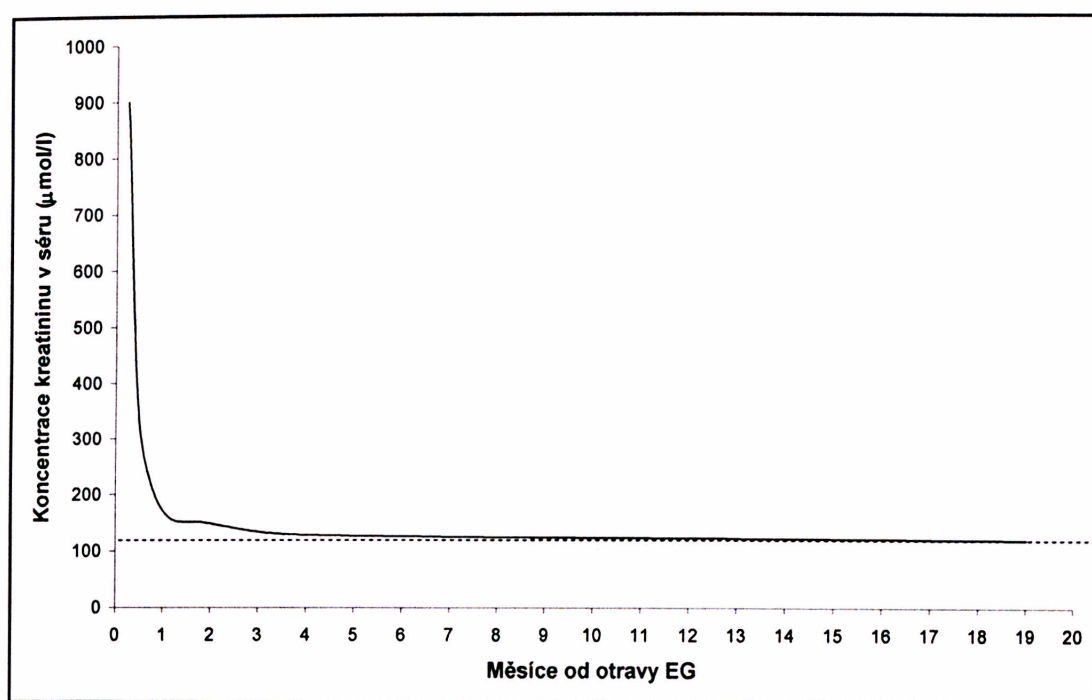
U 18 z 21 dlouhodobě sledovaných pacientů, tj. u 86 % osob, se jejich zvýšené koncentrace kreatininu v séru zcela upravily k normě. Ve 13 případech ze 18, tedy u 72 % osob, se tato hodnota normalizovala během prvního půl roku po otravě EG. Již při ukončení hospitalizace průměrně za 20 dní nebyl hemodialýzou léčen žádný z těchto 13 pacientů.

Přesnější dobu úpravy však nelze určit, neboť časové intervaly následných kontrol v nefrologické poradně se velmi lišily. Navíc časová období mezi otravou EG a nefrologickou kontrolou, kdy byla zaznamenána první koncentrace kreatininu v séru do 110 $\mu\text{mol/l}$, byly velmi odlišné. Názorným příkladem jsou právě kazuistiky dalších tří osob, u kterých byla doba potřebná k normalizaci koncentrace kreatininu v séru pravděpodobně delší než šest měsíců.

U 42letého muže (č. 2B) uběhlo mezi otravou a dobou, kdy byla zjištěna normální koncentrace kreatininu v séru 110 $\mu\text{mol/l}$, celkem 19 měsíců. Za měsíc od propuštění poklesla koncentrace kreatininu v séru z 240 $\mu\text{mol/l}$ na 146 $\mu\text{mol/l}$, ale pak se dostavil pacient k další kontrole až za rok a půl, kdy již byl nález zcela normální. Obdobně probíhalo sledování muže, alkoholika, (č. 8B). Také tento pacient navštěvoval lékaře pouze výjimečně. Mezi dvěma posledními kontrolami, mezi kterými poklesla koncentrace kreatininu v séru ze 133 $\mu\text{mol/l}$ na 110 $\mu\text{mol/l}$, bylo dlouhé rozmezí jednoho roku. Naopak 43letý pacient (5B) byl po propuštění z nemocnice ještě pětkrát dialyzován a poté pravidelně sledován každý měsíc na nefrologii. K úpravě koncentrace kreatininu v séru

došlo za osm měsíců po intoxikaci EG (tento muž si z EG uvařil během jednoho dne opakovaně kávu).

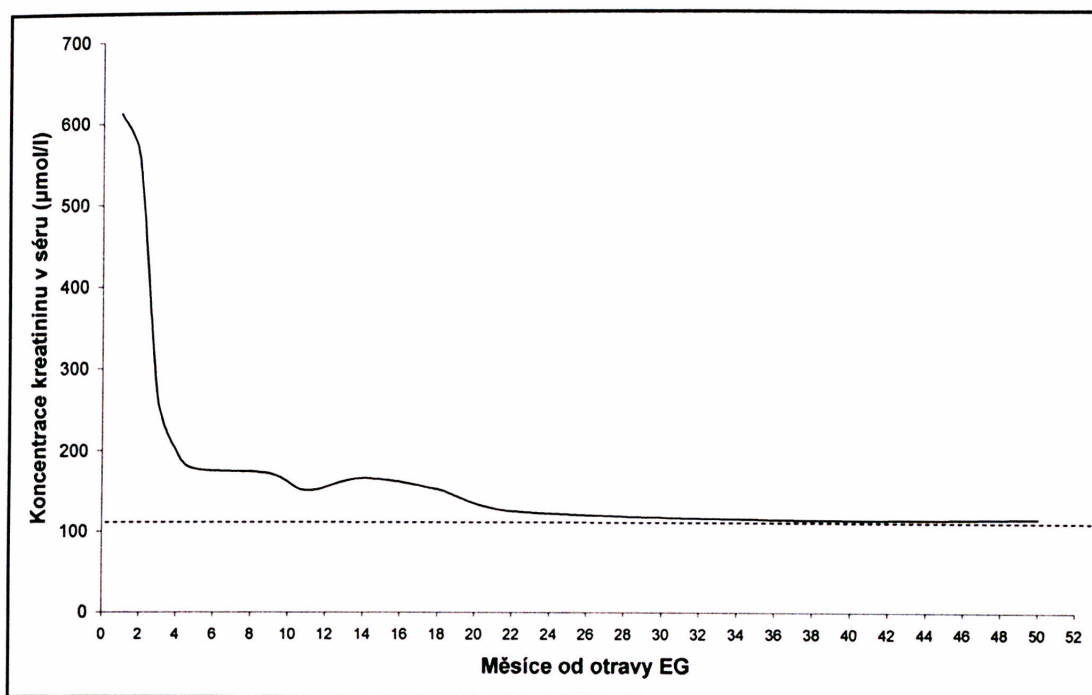
Případ 57letého muže (č. 4B), který požil na oslavě místo alkoholického nápoje asi 150 ml EG, dokumentuje velmi podrobně úpravu ledvinných funkcí po otravě EG. Druhý den ráno po vypití tekutiny byl tento muž přijat k hospitalizaci somnolentní pro dušnost s metabolickou acidózou (pH 7,00). Byl léčen etanolem per os, později opakovaně hemodialýzou pro anurii. Za sedm dní již nastala polyurická fáze renálního selhání (diuréza 4 800 ml/den) a muž mohl být propuštěn z nemocnice za 14 dní s koncentrací kreatininu v séru (336 $\mu\text{mol/l}$), ale bez nutnosti další hemodialýzy. Výrazný pokles koncentrace kreatininu v séru během nefrologického sledování je znázorněn na grafu č. 10. I když za čtyři měsíce po intoxikaci byla hodnota GF ještě snížena na 58,3 ml/min, v době za 19 měsíců mohla být nefrologická dispenzarizace ukončena. Koncentrace kreatininu v séru se téměř normalizovala (119 $\mu\text{mol/l}$), GF i tubulární resorpce byly v normě.



Graf 10. Pokles koncentrace kreatininu v séru u muže č. 4B během nefrologického sledování (horní hranice fyziologické normy je znázorněna přerušovanou čarou)

Podobná tendence k úpravě ledvinných funkcí byla dokumentována u 55letého muže (č. 12B) s chronickým alkoholismem, který vypil vysoké neznámé množství EG při abstinčních příznacích. Na interní ambulanci se sice dostavil ještě sám v ebrietě, ale během krátké doby upadl do bezvědomí (GCS 3), hyperventiloval. Objevila se hypertenze, metabolická acidóza (pH 6,7) a hyperkalémie (7 mmol/l). Při podezření na intoxikaci EG byla zahájena terapie i.v. etanolem a hemodialýzou. Rozvinulo se oligurické akutní renální selhání (nejvyšší koncentrace kreatininu v séru 612 $\mu\text{mol/l}$) s nutností opakovaných hemodialýz. Bronchopneumonie si vyžádala podávání antibiotik. Po 19 dnech mohl být muž odpojen od umělé plicní ventilace. Stále u něj přetrvávala oligurie (diuréza 200–300 ml/den, která se po osmi dnech zvýšila na 1000–1300 ml/den), a byl anemický. Ultrasonografie v této době prokázala zvětšení ledvin s překrveným parenchymem jako

následek intoxikace EG a také hepatosplenomegalii s portální hypertenzí a malým množstvím volné tekutiny v břiše, nejspíše v důsledku abúzu alkoholu a velké ledviny s překrveným parenchymem (následek intoxikace EG). Dále byla diagnostikována etylická encefalopatie se známkami polyneuropatie na dolních končetinách. Tento alkoholik byl propuštěn za 42 dní od intoxikace s koncentrací kreatininu v séru 560 $\mu\text{mol/l}$ a nutností pokračování hemodialýzy. Muž začal abstinovat. Na nefrologické kontroly docházel téměř pravidelně, pokles koncentrace kreatininu v séru je znázorněn na grafu č. 11. Za 21 dní od propuštění z nemocnice již nemusel být pacient dialyzován. Jeden rok byl léčen kyselinou listovou pro sekundární anémii. Kontrolní ultrasonografický obraz ledvin za devět měsíců byl bez patologického nálezu. Za 15 měsíců od požití GF u něj byla snížena na 33 ml/min, která se za 50 měsíců od intoxikace upravila na 70 ml/min. Při této poslední kontrole měl tento muž jen lehce zvýšenou koncentraci kreatininu v séru (na 119 $\mu\text{mol/l}$). Jeho polyurii (diuréza 3000–5000 ml/den) lze, dle jeho tvrzení, vysvětlit velkým příjmem tekutin.



Graf 11. Pokles koncentrace kreatininu v séru u muže č. 12B během nefrologického sledování (horní hranice fyziologické normy je znázorněna přerušovanou čarou)

Opakovanou úpravu ledvinných funkcí dokumentuje kazuistika 44letého alkoholika (č. 18B), který vypil pravděpodobně v ebrietě záměnou za etanol vysoké množství EG. Po léčbě etanolem a hemodialýzou mohl být propuštěn za 43 dní po otravě (kreatinin v séru 142 $\mu\text{mol/l}$), ale na další doporučené nefrologické kontroly se nedostavil. Za další rok a půl si sám zavolal rychlou záchranou službu poté, co požil znovu asi půl litru Fridexu. Jeho akutní renální selhání vyžádalo opakovaně hemodialýzu. Za měsíc od této otravy byla jeho koncentrace kreatininu v séru ještě zvýšena (171 $\mu\text{mol/l}$), ale již při kontrole za další měsíc, tj. dva měsíce po požití, se tato hodnota upravila již k normě.

Za zmínku ještě stojí případ 41leté ženy, alkoholičky, (č. 24B). Žena byla sledovaná po tři roky na nefrologické ambulanci pro pyelonefritidu a dlouhodobě také na psychiatrii. Pacientka se pokusila spáchat sebevraždu asi 100 ml Fridexu. Koncentrace

kreatininu v séru (212 $\mu\text{mol/l}$) se u ní upravila do šesti měsíců po otravě. Během našeho dalšího pátrání jsme zjistili, že pacientka umřela za další tři roky následkem intoxikace alkoholem.

Pacienti, jejichž zvýšená koncentrace kreatininu v séru nad horní hranici fyziologické normy se během sledování neupravila k normě

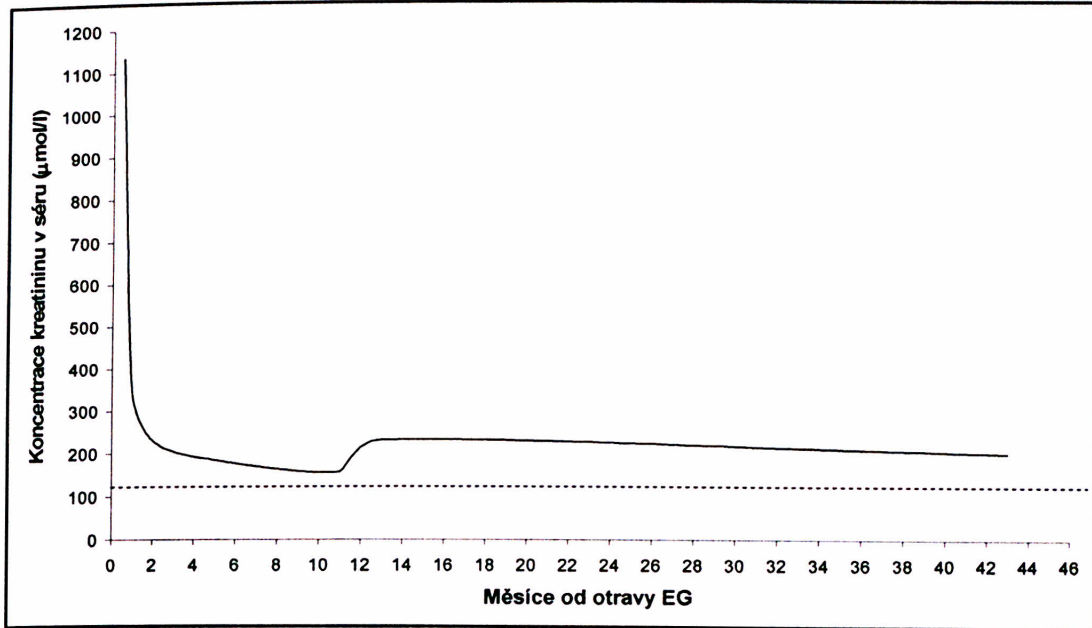
U posledních 3 z 21 dlouhodobě sledovaných pacientů, tj. u 14 %, se jejich koncentrace kreatininu v séru během nefrologického sledování zcela neupravily k normě a zůstaly výrazněji zvýšeny nad normu.

Neobvyklý je případ 79letého muže (č. 27B), který vypil EG omylem a byl přijat do nemocnice za čtyři hodiny od požití asi 100 ml EG pouze s metabolickou acidózou (pH 7,00) a s koncentrací kreatininu v séru 191 $\mu\text{mol/l}$. Při léčbě etanolem a hemodialýzou rychle poklesla počáteční plazmatická koncentrace EG 1,90 g/l pod mez detekce, ale koncentrace kreatininu v séru se upravovala jen pozvolna. Zdravotní stav tohoto pacienta byl komplikován pravostrannou bronchopneumonií se známkami srdeční nedostatečnosti (v anamnéze chronická ischemická choroba srdeční s fibrilací síní, kombinovaná mitrální vada, chronická obstrukční plicní choroba). Na rozvoj poškození ledvin měla pravděpodobně velký vliv chronická renální insuficience nejasného stáří na podkladě vaskulární nefrosklerózy v kombinaci s benigní hyperplazií prostaty. Muž docházel na kontroly velmi nepravidelně, není proto uveden graf poklesu koncentrace kreatininu v séru. Do sedmi měsíců od intoxikace se snížila tato hodnota na 137 $\mu\text{mol/l}$. Na ultrasonografii byly patrné symetricky zmenšené ledviny při chronické nefropatii s mírně redukovanou vaskularizací.

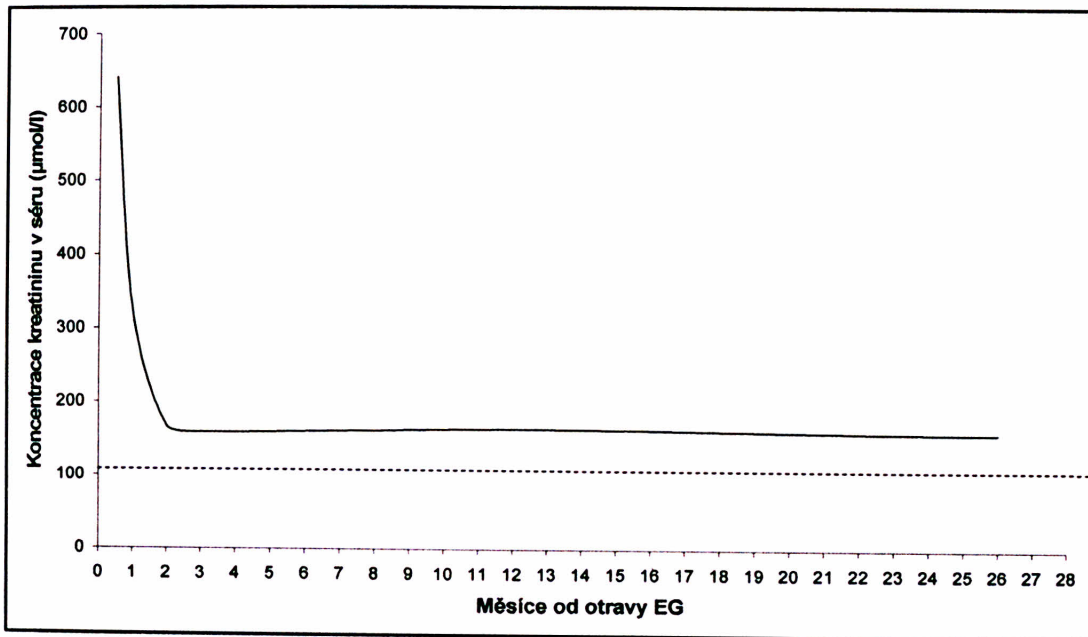
Nejvyšší koncentraci kreatininu v séru (1 134 $\mu\text{mol/l}$), ze všech intoxikovaných osob, měl v akutním stadiu otravy EG 70letý muž (č. 1B), který byl hospitalizován pro náhlý kolaps a pád druhý den po vypití EG. Deprese CNS se dále zhoršovala až do bezvědomí během několika hodin. Při přijetí do nemocnice měl tachypnoi, tachykardii, hypertenzi a metabolickou acidózu (pH 7,19). Kvalitativně byl potvrzen EG v séru, proto byl ihned aplikován etanol i.v. Pro zhoršující se renální funkce (oligurie od druhého dne) musel být pacient opakovaně hemodialyzován. V moči byla nalezena bílkovina i krev, ultrasonografický nálezn břicha byl však normální. V polyurické fázi renálního selhání bez nutnosti další hemodialýzy a se sekundární anémií léčenou kyselinou listovou byl pacient propuštěn za 39 dní. Z další medikace byl doporučen furosemid a suplementace draslíkem. Během 14 dní po propuštění rychle poklesla koncentrace kreatininu v séru z 348 na 220 $\mu\text{mol/l}$. Okolo této hodnoty se udržovala koncentrace kreatininu v séru nejen po jednom roce sledování (GF 35 ml/min), ale i zatím při poslední kontrole 43 měsíců od otravy. Pokles této hodnoty během nefrologického sledování je znázorněn na grafu č. 12. Jen první rok po otravě navštěvoval tento muž nefrologa pravidelně jednou za tři měsíce, později již byly jeho návštěvy jen ojedinělé.

Snížená GF na 17 ml/min přetrvává u 66letého alkoholika (č. 9B), s hypertenzí v anamnéze, za 26 měsíců po otravě EG. Muž vypil přesně neurčené vysoké množství EG jako náhradu za alkohol, když v ebrietě zaměnil láhve. Při příjmu měl tachykardii, tachypnoi, byl somnoletní a laboratorně byla naměřena závažná metabolická acidóza (pH 6,99). Z osobní anamnézy jsme získali informace o hypertenzi (léčiva užíval pacient velmi nepravidelně), o etylické polyneuropatii a hepatopatii (ALT 1,62 $\mu\text{kat/l}$, AST 2,75 $\mu\text{kat/l}$, GMT 1,69 $\mu\text{kat/l}$). I přes léčbu etanolem per os se zvyšovala od druhého dne hospitalizace jeho koncentrace kreatininu v séru (maximum 641 $\mu\text{mol/l}$) a klesala diuréza. V moči byly ojediněle prokázány krystaly šťavelanu vápenatého. Pro anurii trvající 6 dní byl pacient

opakovaně hemodialyzován, diuréza se zvyšovala pouze za podpory furosemidem. Za 22 dní byl propuštěn s nutností hemodialyzační léčby, GF 7 ml/min, i když močil asi 2 000 ml/den. Za dva měsíce po otravě EG mohla být léčba hemodialýzou ukončena. Pacient pokračuje v nepravidelných nefrologických kontrolách. Pokles jeho koncentrace kreatininu v séru je pozvolný, jak je patrné na grafu č. 13, poslední koncentrace byla 160 $\mu\text{mol/l}$.



Graf 12. Pokles koncentrace kreatininu v séru u muže č. 1B během nefrologického sledování (horní hranice fyziologické normy je znázorněna přerušovanou čarou)



Graf 13. Pokles koncentrace kreatininu v séru u muže č. 9B během nefrologického sledování (horní hranice fyziologické normy je znázorněna přerušovanou čarou)

6.2 Muchomůrka zelená

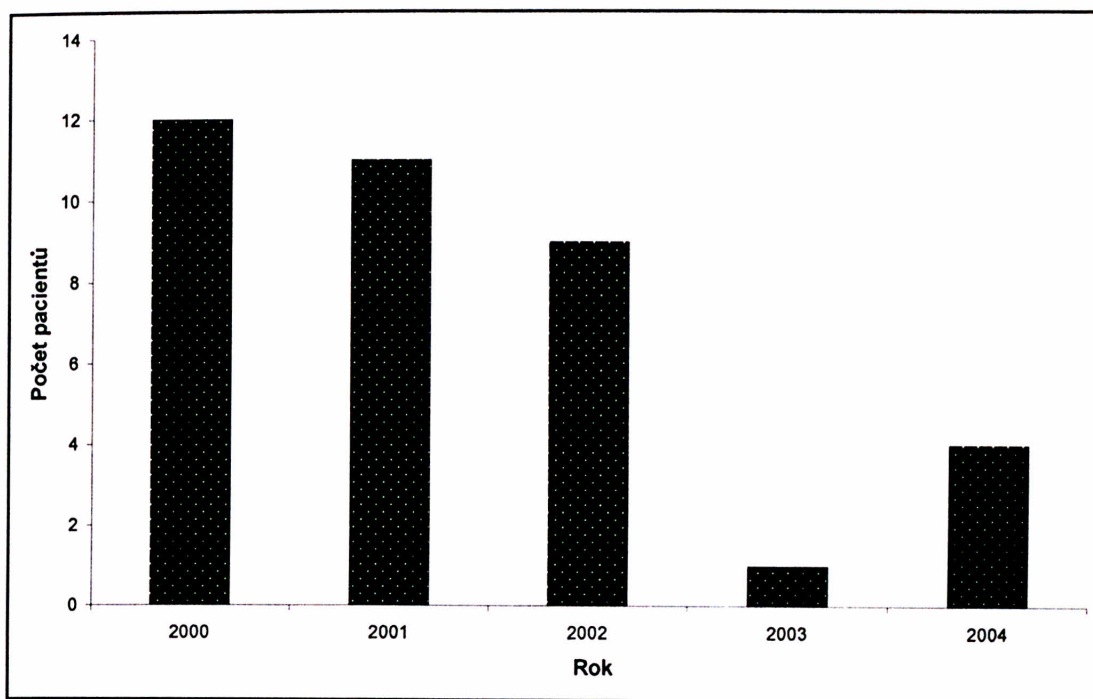
6.2.1 Souhrnná demografická a klinická data

V letech 2000–2004 zodpovědělo TIS asi 400 dotazů, týkajících se požití hub. Největší počet byl zaznamenán v roce 2001 (110 konzultací), nejméně v roce 2003 (jenom 28 konzultací). TIS řešil celkem 110 dotazů na podezření požití Am. ph., především v období mezi srpnem a říjnem každého roku. Mikroskopická analýza spor však potvrdila tuto intoxikaci pouze ve 25 případech, tj. ve 23 % všech těchto dotazů.

Toxikologické a mykologické laboratoře prokázaly intoxikaci Am. ph. u dalších devíti lidí, jejichž propouštěcí zprávy jsme také získali.

U dalších tří pacientů (případy č. 35, 36, 37) byla otrava Am. ph. velmi pravděpodobná podle jejich klinických příznaků. Cílené hledání spor Am. ph. však u nich nebylo u nich provedeno (2x) nebo bylo negativní (1x).

Graf č. 14 znázorňuje počet pacientů, u nichž byla otrava Am. ph. potvrzena v jednotlivých letech 2000–2004.

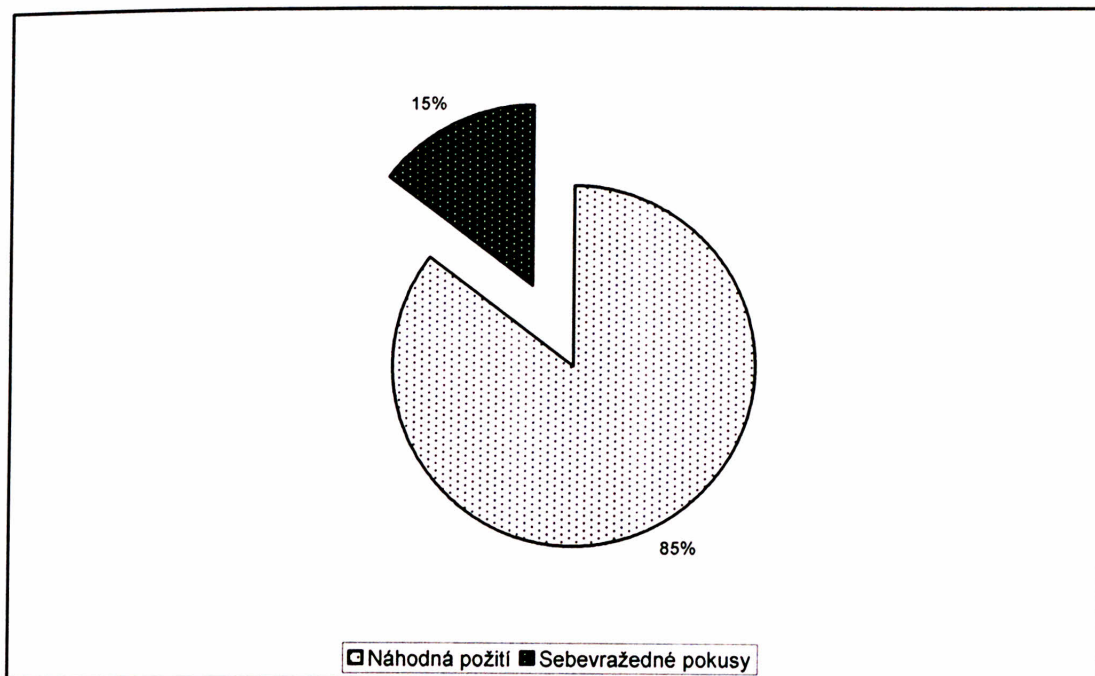


Graf 14. Počet pacientů s prokázanou intoxikací Am. ph. v letech 2000–2004

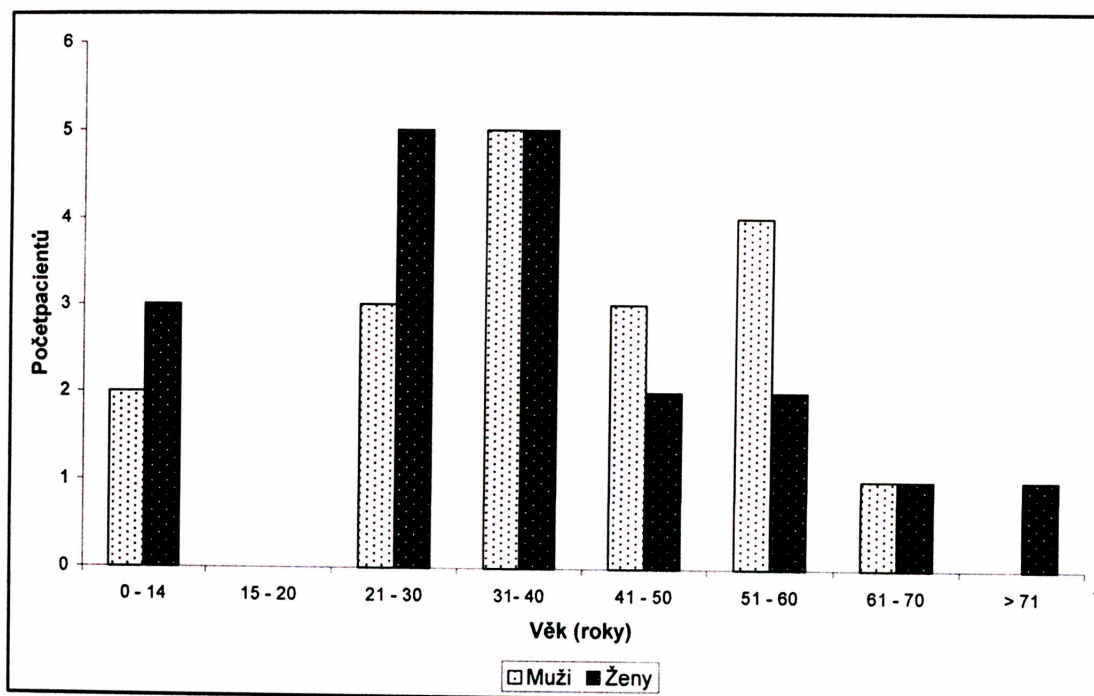
Z celkového počtu 37 osob bylo pět dětí (průměrného věku 6,2 let) a 32 dospělých (průměrného věku 41 let). Graf č. 15 znázorňuje rozdělení osob podle příčiny intoxikace a graf č. 16 podle věku a pohlaví.

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 % NAC) 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. Aktivita jaterních aminotransferáz v séru byla nejvíce zvýšena druhý až šestý den po požití houby (průměrná nejvyšší aktivita ALT 47,90 $\mu\text{kat/l}$ a AST 42,70 $\mu\text{kat/l}$). Průměrná nejvyšší koncentrace celkového bilirubinu v séru byla 37,8 $\mu\text{mol/l}$. PI byl snížen na průměrnou nejnižší hodnotu 54,6 %. Průměrná nejvyšší koncentrace kreatininu v séru byla 192 $\mu\text{mol/l}$.



Graf 15. Rozdělení pacientů s prokázanou intoxikací Am. ph. podle příčiny otravy



Graf 16. Rozdělení pacientů s intoxikací Am. ph. podle věku a pohlaví

6.2.2 Děti

Všech 5 dětí snědlo Am. ph. náhodou. Podrobná data jsou uvedena v tabulce č. 18. Děti jsou v tabulce seřazeny podle klesajícího PI jako jednoho z objektivních markerů závažného postižení jater Am. ph. Pacienti jsou v textu číslováni podle pořadí v této tabulce.

První tři děti (případy č. 1–3) povečeřely společně polévku údajně pouze z hřibovitých hub, které byly sbírány rodiči. Obdobně další čtvrtý chlapec (č. 4) měl tentokrát k obědu houbovou polévku. Pro všechny tyto děti byly společné v různých časových intervalech (3–16 hodin) zažívací obtíže (opakované zvracení a průjem). Žádné jiné klinické příznaky otravy se u nich nevyskytly. V jídle byly vždy potvrzeny spory Am. ph. v malém množství, proto bylo podáváno jen aktivní uhlí.

Na rozdíl od těchto dětí tříletá holčička (č. 5), sledovaná od narození pro nespecifické zvýšení aktivity jaterních aminotransferáz v séru na hepatologické ambulanci, byla přijata do nemocnice v bezvědomí s křečemi a edémem mozku. Rodiče udali, že dva předchozí dny často zvracela a měla průjem. Příčina těchto závažných klinických příznaků nebyla známa. V laboratorních výsledcích při přijetí byla alarmující závažná hypoglykémie (0,96 mmol/l) a vysoké hodnoty AST i ALT (nad 70,00 μ kat/l). V moči byla hojně nalezena krev i bílkoviny. Dodatečně matka až třetí den od prvních gastrointestinálních příznaků své dcery uvedla, že dítě běhalo samo v lese na dětském táboře a mohlo sníst bez dozoru neznámou houbu nebo bobule. Z klinického průběhu bylo vysloveno podezření na požití Am. ph. Byl ještě proveden výplach žaludku, aktivní uhlí bylo podáváno opakovaně. Při dodatečném laboratorním vyšetření zbytku zvratků, které zůstaly na ručníku po prvním zvracení, byly nalezeny spory Am. ph. Byl podáván krystalický benzylpenicilin i.m. a silymarin per os. Navzdory léčbě se u dítěte zhoršovalo vědomí (encefalopatie III. stupně), narůstala tachypnoe, progredovalo fulminantní jaterní i renální selhání. Batole zemřelo pátý den po požití houby na selhání srdce.

6.2.3 Dospělí

Osoby bez alterace laboratorních markerů jaterního a/nebo ledvinného poškození během hospitalizace

Data těchto dospělých pacientů jsou uvedena v tabulce č. 19 a seřazena opět podle klesajícího PI. V textu jsou pak případy číslovány stejně jako v této tabulce.

Sedm přítelkyň (případy č. 1, 2, 5–7, 10, 11) snědlo společně k večeři pokrm údajně z hřibovitých hub. Během druhého den všechny zvracely, ve zvracích byly přítomny spory Am. ph. Ženy byly hospitalizovány v různých moravských nemocnicích. Všechny podstoupily výplach žaludku a dostávaly aktivní uhlí. Specifická terapie byla založena na léčbě kyselinou thioktovou (7x), benzylpenicilinem (4x) a ceftazidimem (3x). Šest z nich podstoupilo hemoperfúzi a jedna také hemodialýzu. U žádné ženy se neobjevily jiné příznaky otravy a mohly být propuštěny po pěti dnech hospitalizace.

Pouze mírné zažívací potíže se objevily po náhodném požití Am. ph. v houbovém jídle, do kterého byly prý sbírány jen žampiony nebo pýchavky, u tří mužů (č. 4, 9, 12) a jedné ženy (č. 13) nezávisle na sobě. Po výplachu žaludku (4x) a po podání aktivního uhlí (3x) byl ještě dvakrát aplikován benzylpenicilin i kyselina thioktová a dvakrát byla provedena hemoperfúze do dvou dnů od otravy. Jejich délka hospitalizace byla maximálně jeden týden.

Dva pacienti (č. 3, 8) s abúzem alkoholu v anamnéze požíli nezávisle na sobě každý po jedné čerstvé plodnici *Am. ph.* v sebevražedném úmyslu.

První muž (č. 3) se současně ještě intoxikoval směsí léčiv s obsahem centrálního myorelaxancia tolperisonu a nesteroidních antiflogistik – antirevmatik. Poté vypil asi litr vína. Záhy si však svůj suicidální pokus rozmyslel a zavola rychlou záchrannou službu. Při příjmu byl tento muž somnolentní (pravděpodobně vlivem kombinace alkoholu a léčiv). Po okamžité konzultaci TIS ošetřujícími lékaři byl proveden výplach žaludku, gastrointestinální laváž a zahájena léčba aktivním uhlím. Byla doporučena terapie vysokými dávkami krystalického benzylpenicilinu (případ v roce 2002). Muž podstoupil také jednu hemodialýzu a hemoperfúzi. Žádné příznaky otravy se u něj neobjevily a pacient byl přeložen do psychiatrické léčebny po pěti dnech hospitalizace.

Druhý muž (č. 8) si nadrobil jednu plodnici houby do burčáku a malé množství směsi vypil. Zbytky kloboučku, které byly v mykologické poradně identifikovány jako *Am. ph.*, přinesl v ebrietě do zdravotnického zařízení, Po výplachu žaludku byly spory *Am. ph.* nalezeny i v jeho obsahu. Léčba proto pokračovala opakovanými vysokými dávkami aktivního uhlí, infúzemi NAC (případ v roce 2004), hemoperfúzí přes uhlíkovou patronu a dvěma hemodialýzami. Po devíti dnech hospitalizace byl v pořádku propuštěn.

49letá alkoholička (č. 14) se intoxikovala záměrně jednou usušenou plodnicí *Am. ph.* (stáří údajně tři roky). Byla přivezena rodinou do zdravotnického zařízení, kde byl i přes její protesty do jedné hodiny od požití proveden výplach žaludku, podáno aktivní uhlí, benzylpenicilin a furosemid. Po šesti hodinách hospitalizace však pacientka odmítla další pobyt v nemocnici. Informace o jejím dalším zdravotním stavu nejsou proto známy.

Osoby s alterací laboratorních markerů jaterního a/nebo ledvinného poškození během hospitalizace

Celkem u 15 pacientů s potvrzenou otravou *Am. ph.* mikroskopickým průkazem spor, jejichž data jsou uvedena v tabulce č. 20 a seřazena podle klesajícího PI, byly během hospitalizace alterovány laboratorní biochemické markery jaterního a/nebo ledvinného poškození. V následujícím textu jsou osoby číslovány stejně jako v této tabulce. Na tomto místě jsou popsány průběhy intoxikací, následky intoxikací jsou podrobněji rozepsány v následující kapitole.

52letý muž romského původu (č. 15), který byl v minulosti léčen pro suspektní alkoholickou hepatopatii, si uvařil údajně pokrm z různobarevných holubinek. Za osm hodin po večeři měl závratě, opakovaně úporně zvracel natrávené zbytky potravy a bolelo ho břicho. Po celý den přetrvávaly vodnaté průjmy. V odsátém žaludečním obsahu byly identifikovány spory *Am. ph.*, proto byla terapie založena na podávání aktivního uhlí a benzylpenicilinu.

U 55letého pacienta (č. 16), s abúzem alkoholu v anamnéze, se po požití *Am. ph.* objevily do druhého dne nejen zažívací potíže, ale i zvýšení aktivity aminotransferáz AST, ALT v séru a závažné renální selhání (koncentrace kreatininu v séru 778 $\mu\text{mol/l}$), které si vyžádalo opakované provádění hemodialýz po sedmáct dní. Tento muž dostával také benzylpenicilin a silymarin. Ultrasonografie v akutní fázi otravy prokázala jen mírný stupeň jaterní steatózy.

Tab. 18. Data 5 dětí intoxikovaných Am. ph.

Číslo pacienta	Pohlaví/věk (roky)	Interval 1 (hodiny)	Interval 2 (hodiny)	AST (μkat/l)	ALT (μkat/l)	Bilirubin (μmol/l)	PI (%)	Kreatinin (μmol/l)	USG	Léčba	Anamnéza
1	Ž/8	5	20	0,56	0,25	10,8	93	43	-	AU	-
2	Ž/9	3	20	0,64	0,31	12,7	93	60	-	AU	-
3	M/1	16	20	0,68	0,36	8,2	92	43	-	AU	-
4	M/9	5	7	0,84	0,55	15,3	NORM	60	-	VŽ	-
5	Ž/3	?	?	326,90	307,60	69,4	< 10	316	HP	VŽ, AU, BPEN, SM, FD	HP
Průměr/ počet	6,0	7,3	16,8	65,92	61,81	23,28	72	104,4	HP 1x	VŽ 2x, AU 4x, BPEN 1x, SM 1x, FD 1x	1x

Poznámka: - - - ne; ? - neznámý údaj; M - muž; Ž - žena; Interval 1 - časový interval mezi požitím Am. ph. a prvními gastrointestinálními symptomy; Interval 2 - časový interval mezi požitím Am. ph. a hospitalizací; NORM - normální, i když číselně neznámá hodnota; AST - nejvyšší aktivita enzymu aspartátaminotransferázy v séru během hospitalizace; ALT - nejvyšší aktivita enzymu alaninaminotransferázy v séru během hospitalizace; Bilirubin - nejvyšší koncentrace celkového bilirubinu v séru během hospitalizace; PI - nejnižší hodnota protrombinového indexu během hospitalizace; Kreatinin - nejvyšší koncentrace kreatininu v séru během hospitalizace; USG - ultrasonografický nálezný v akutní fázi intoxikace; HP - známky poškození jater; VŽ - výplach žaludku; AU - aktivní uhlí; BPEN - benzylpenicilin; SM - silymarin; FD - forsírovaná diureza.

Tab. 19. Data 14 dospělých, u kterých byly laboratorní markery jaterního a ledvinného poškození během hospitalizace v normě

Číslo pacienta	Pohlaví/věk (roky)	Interval 1 (hodiny)	Interval 2 (hodiny)	AST (μkat/l)	ALT (μkat/l)	Bilirubin (μmol/l)	PI	Kreatinin (μmol/l)	USG	Léčba	Anamnéza
1	F/28	20	32	0,29	0,25	17,9	88	62	-	VŽ, AU, BPEN, THK, HP, HD	-
2	F/31	20	32	NORM	NORM	NORM	83	NORM	-	VŽ, AU, BPEN, THK, HP	-
3	M/45	0	5	0,62	0,37	9,5	82	87	-	VŽ, AU, BPEN, HP, HD	AB, HT
4	M/36	1	1	0,79	0,54	10,6	71	84	-	VŽ	-
5	F/28	20	32	NORM	NORM	NORM	68	NORM	-	VŽ, AU, CEF, THK, HP	-
6	F/40	20	32	NORM	NORM	NORM	68	NORM	-	VŽ, AU, CEF, THK, HP	-
7	F/24	20	32	NORM	NORM	NORM	65	NORM	-	VŽ, AU, CEF, THK, HP	-
8	M/34	1	12	0,88	1,13	13,9	58	93	+	VŽ AU, NAC, HP, HD	AB
9	M/69	12	30	0,26	0,27	17,4	42	93	-	VŽ, AU, HP	-
10	F/24	20	32	NORM	NORM	NORM	NORM	NORM	-	VŽ, AU, BPEN, THK, HP	-
11	F/26	20	32	NORM	NORM	NORM	NORM	NORM	-	VŽ, AU, BPEN, THK	-
12	M/22	0	40	NORM	NORM	NORM	NORM	NORM	-	VŽ, AU, BPEN, THK	-
13	F/57	9	22	NORM	NORM	NORM	NORM	100	+	VŽ, AU, BPEN, THK, FD, HP	-
14	F/49	0	4	NORM	NORM	NORM	?	NORM	-	VŽ, AU, BPEN, FD	AB
Průměr/ počet	36,6	11,6	24,1	0,60	0,51	13,9	69,4	86,5	2x	VŽ 14x, AU 13x, BPEN 8x, CEF 3x, THK 9x, NAC 1x, HP 10x, HD 3x, FD 2x	3x

Poznámka: - - ne; ? - neznámý údaj; M - muž; Ž - žena; Interval 1 - časový interval mezi požitím Am. ph. a prvními gastrointestinálními symptomy; Interval 2 - časový interval mezi požitím Am. ph. a hospitalizací; NORM - normální, i když číselně neznámá hodnota; AST - nejvyšší aktivita enzymu aspartátaminotransferázy v séru během hospitalizace; ALT - nejvyšší aktivita enzymu alaninaminotransferázy v séru během hospitalizace; Bilirubin - nejvyšší koncentrace celkového bilirubinu v séru během hospitalizace; PI - nejnižší hodnota protrombinového indexu během hospitalizace; AB - abúzus alkoholu; Kreatinin - nejvyšší koncentrace kreatininu v séru během hospitalizace; USG - ultrasonografický nálezní v akutní fázi intoxikace; VŽ - výplach žaludku; AU - aktivní uhlí; BPEN - benzympenicilin; CEF - cefotaxim; NAC - N-acetylcystein; SM - silymarin; THK - thioktová kyselina; HP - hemoperfúze; HD - hemodialýza; FD - forsirovaná diuréza.

U dvou dalších osob, u muže (č. 17), který zaměnil Am. ph. za žampion, a u 73leté diabetičky (č. 20), která si uvařila smaženici z hub, se také kromě jaterního poškození objevila zvýšená koncentrace kreatininu v séru (134 a 243 $\mu\text{mol/l}$). Nepochybně došlo k dehydrataci obou pacientů v důsledku opakovaného zvracení a průjmů při intoxikaci. Při infúzní terapii, forsírované diuréze a benzylpenicilinu se koncentrace kreatininu v séru u obou dvou pacientů rychle normalizovala.

Manželé (č. 18, 19) při sběru hub zaměnili Am. ph. za mladou plodnici hadovky smrduté (*Phallus impudicus*). Na omyl přišli už po jídle, ale lékaře navštívili až následující den, když se u muže dopoledne objevily zažívací potíže (zvracení, průjem). Žena měla ráno jen přechodnou nevolnost, která během dne ustoupila. V donesených zbytcích jídla byly identifikovány jak kousky hadovky smrduté, tak Am. ph. Oběma byl vypláchnut žaludek, bylo podáváno aktivní uhlí, benzylpenicilin, silymarin a jednou provedena akutní hemoperfúze. Byla pozorována jen přechodná dvojnásobná elevace aktivity AST i ALT v séru.

30letý muž (č. 21), se závislostí na alkoholu a experimenty s drogami v anamnéze, byl přijat asi s 36hodinovým odstupem po suicidálním pokusu Am. ph. Hospitalizaci předcházely den trvající průjmy a bolesti břicha. Koncentrace kreatininu v séru o výši 183 $\mu\text{mol/l}$ se po substituci tekutin rychle normalizovala. Naopak došlo k elevaci aktivity aminotransferáz v séru (nejvyšší AST 23,02 $\mu\text{kat/l}$, ALT 30,36 $\mu\text{kat/l}$). Ultrasonografie potvrdila hepatomegalii. Za komplexní terapie (výplach žaludku, vysoké opakované dávky aktivního uhlí, benzylpenicilin) v průběhu osmidenní hospitalizace také tyto hodnoty významně poklesly.

Tři osoby bulharské národnosti, dvě přítelkyně (č. 22, 25) a nezávisle na nich jeden muž (č. 28), údajně sbíraly pravidelně houby ve své vlasti a byly zkušenými houbaři. V Čechách byli však všichni tři pacienti hospitalizováni se závažným jaterním poškozením (aktivitu AST a ALT v séru měli zvýšenu desetinásobně až dvěstěnásobně, dále měli poruchu koagulace) v krátké době po záměně jedlých hub za Am. ph. Ženy podstoupily i výplach žaludku, všichni byli léčeni benzylpenicilinem, aktivním uhlím a hemoperfúzí.

Pacient č. 23, léčený pro chronickou hepatopatii při abúzu etanolu, se dostavil do nemocnice po 24 hodinách od požití pokrmu z nasbíraných hub („holubinek“). Za 12 hodin po večeři začal zvracet a měl vodnatý průjem. Léčba zahrnovala výplach žaludku, aktivní uhlí a benzylpenicilin. Laboratorně byla výrazně zvýšena aktivita jaterních enzymů (AST 31,69 $\mu\text{kat/l}$, ALT 31,40 $\mu\text{kat/l}$). Přechodně se objevila také porucha koagulace. V ultrasonografickém obraze nebyla játra zvětšena.

Až sedmý den po obědě se smaženými houbami navštívil 45letý muž (č. 24) lékaře. Již celý týden trpěl křečemi v břiše, opakovaným zvracením i průjmy. Proto byl nejen závažně dehydratován, měl koncentraci kreatininu v séru 187 $\mu\text{mol/l}$, ale jevil také známky jaterního postižení (AST 32,00 $\mu\text{kat/l}$, ALT 57,00 $\mu\text{kat/l}$), které se při léčbě hepatoprotektivy během hospitalizace téměř upravilo k normě. Pro zhoršující se ledvinné funkce musel být pacient opakovaně hemodialyzován. Ultrasonografie prokázala pouze steatózu jater.

69letá žena (č. 26) zaměnila při sběru holubinky za Am. ph. Druhý den se u ní objevily křeče v břiše, zvracení, průjem, proto téměř nejedla a nepila. Do nemocnice ji přivezla vnučka až třetí den se závažným jaterním poškozením (hodnoty AST i ALT dvěstěnásobně zvýšeny) a anurií. Po dodání tekutin začala pacientka opět močit. Jednou byla provedena plasmaferéza, žena dostávala také aktivní uhlí a benzylpenicilin. Ultrasonografie prokázala steatózu jater a ledvinnou dysplazii (solitární pravou ledvinu).

Aktivita jaterních aminotransferáz v séru se během měsíční hospitalizace zcela normalizovala.

32letý muž (č. 27), který v mládí prodělal infekční hepatitidu A, povečeřel smaženici ze tří hub, údajně žampionů. Poté odešel na oslavu, kde vypil 1 litr vína a několik piv. Za osm hodin po houbovém jídle se objevilo zvracení a bolesti břicha, za dvanáct hodin byl přivezen v ebrietě do nemocnice. Pro jeho nespolupráci byl proveden neúplný výplach žaludku a muž na revers odešel. Za osmáct hodin od požití znovu přišel sám k hospitalizaci pro vodnaté průjmy a silné křečovitě bolesti břicha. Bylo vysloveno podezření na intoxikaci Am. ph., které bylo později potvrzeno nálezem spor při mykologickém vyšetření. Pacient byl léčen opakovanými dávkami aktivního uhlí, benzylpenicilem, silymarinem a forsírovanou diurézou. Od druhého dne hospitalizace byla zaznamenána těžká porucha koagulace (PI 17 %) a výrazná elevace aktivit jaterních enzymů v séru (AST 41,69 μ kat/l, ALT 38,39 μ kat/l). Pacient byl přeložen k akutní transplantaci jater. Za pět dní po požití hub zemřel krátce po této operaci v důsledku oběhového selhání.

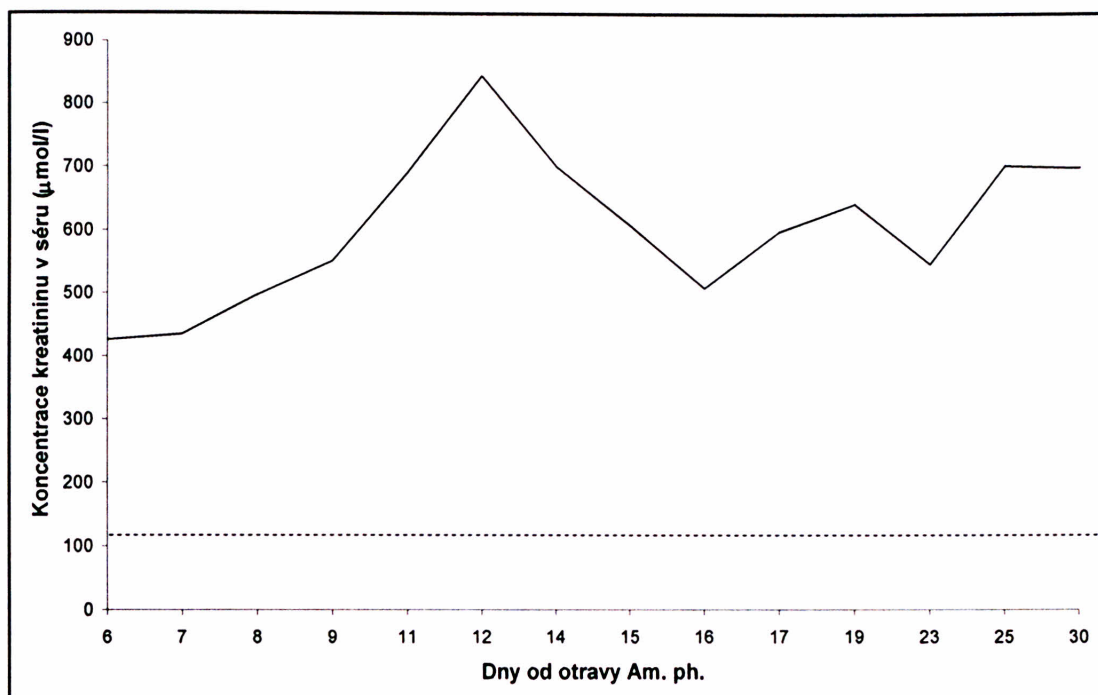
23letý muž (č. 29) se intoxikoval v sebevražedném pokusu usušenou Am. ph. v kombinaci se semeny durmanu obecného (*Datura stramonium*) a větším množstvím alkoholu. V ebrietě (koncentrace alkoholu v plné krvi 3,5 ‰) mu byl následující den proveden výplach žaludku a asymptomatický pacient (bez gastrointestinálních příznaků pravděpodobně vlivem anticholinergních účinků durmanu) byl propuštěn. Třetí den se náhle objevily úporné zažívací potíže, muž se znovu dostavil k přijetí do nemocnice. Laboratorní analýza potvrdila závažné jaterní poškození (dvěstěnásobně zvýšeny aktivity AST i ALT, PI 5 %). I když se jeho zdravotní stav prudce zhoršoval, transplantace jater u něj nebyla indikována vzhledem k abúzu alkoholu a drog. Ultrasonografie v této době prokázala jaterní steatózu. Při symptomatické terapii a léčbě benzylpenicilem a kyselinou thioktovou se jeho zdravotní stav neočekávaně rychle zlepšoval a muž mohl být propuštěn po třech týdnech hospitalizace.

U následujících tří osob, jejichž data jsou uvedena v tabulce č. 21, nebylo mikroskopické vyšetření zbytků houbového jídla, zvratků nebo stolice na přítomnost spor Am. ph. provedeno (č. 30 a 31) nebo spory nebyly nalezeny (č. 32). Nicméně z charakteristických klinických příznaků, které se u všech tří pacientů vyskytly v různém časovém odstupu po požití hub, lze u nich usuzovat na otravu Am. ph.

53letý muž (č. 30), který udal, že roky sbírá houby, si dal k obědu masáky. Po šesti hodinách začal mít bolesti břicha kolem pupku, opakovaně zvracel a měl řídkou stolicí. Stejně potíže u něj přetrvávaly i druhý den, kdy byl přijat do nemocnice. Pro možnost otravy Am. ph. mu bylo podáváno aktivní uhlí a benzylpenicilin. Aktivita AST i ALT v séru byla zvýšena jen dvojnásobně a porucha koagulace nebyla přítomna. Při progresi renálního poškození (maximální koncentrace kreatininu v séru 392 μ mol/l) byla zvažována také otrava pavučincem plyšovým. Bohužel nezůstal zachován ani kousek hub a žádné mikroskopické vyšetření biologického materiálu na spory nebylo provedeno. Na elevaci kreatininu v séru se mohla kromě otravy podílet také dehydratace při těžké gastroenteritidě a současné podávání ACE inhibitoru (enalaprilu). Muž byl propuštěn po 14 dnech hospitalizace.

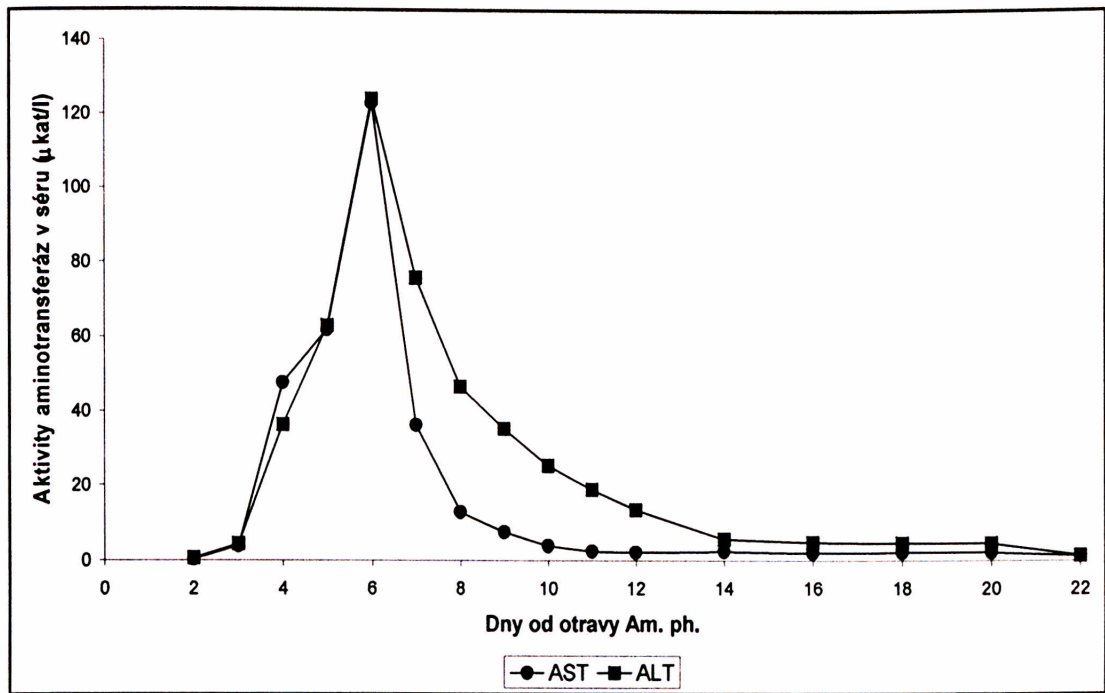
33letá žena (č. 31) posnídala smaženici z hub (údajně bedel), o pět dní později byla přijata na chirurgické oddělení pro bolesti břicha. Laboratorní výsledky ukazovaly na hepatorenální selhání (v séru: AST 2,03 μ kat/l, ALT 19,44 μ kat/l, kreatinin 426 μ mol/l) a pacientka na cílené dotazy uvedla, že požila houby. Pro podezření na otravu Am. ph. u ní byla zahájena terapie aktivním uhlím, benzylpenicilem a kyselinou thioktovou.

Hepatopatie se rychle upravila, ale postižení ledvin se zhoršovalo do akutního renálního selhání s anurií (nejvyšší koncentrace kreatininu v séru 845 $\mu\text{mol/l}$) s nutností opakovaných hemodialýz. Ultrasonografie v akutní fázi prokázala steatózu a zvětšení jater, ledvinný nález byl bez pozoruhodností. Posledních deset dnů hospitalizace byla žena bez potíží, diuréza byla obnovena na 1,5–2 litry za den. Za měsíc od otravy byla schopna propuštění z nemocnice. Na grafu č. 17 je znázorněn pokles koncentrace kreatininu v séru během hospitalizace.



Graf 17. Pokles koncentrace kreatininu v séru u pacientky č. 36 během měsíční hospitalizace (horní hranice fyziologické normy je znázorněna přerušovanou čarou)

51letá žena (č. 32) se dostavila k lékaři den po večeři, ke které měla smaženici z mražených hub (údajně holubinky, václavky, babky). Stěžovala si na opakované zvracení, kolikovitě bolesti břicha a průjem. Mykologické vyšetření stolice identifikovalo holubinky a václavky, spory Am. ph. nalezeny nebyly. Pro suspektní akutní gastroenteritidě při nedostatečné úpravě hub dostávala žena aktivní uhlí. Po 40 hodinách od otravy byla poprvé zaznamenána elevace aktivit jaterních aminotransferáz na osminásobek, po 50 hodinách již na stonásobek. Pátý den od otravy její klinický stav progredoval do fulminantního jaterního poškození s koagulopatií (AST 122,90 $\mu\text{kat/l}$, ALT 124,00 $\mu\text{kat/l}$, PI 18 %). Ultrasonografie v akutní fázi onemocnění prokázala zvětšení jater, jaterní biopsie dvacátý druhý den po intoxikaci centrizonální a přemostující nekrózy se závažnou cholestázou. I když byla transplantace jater zvažována, nebyla nakonec provedena pro opakované suicidální pokusy v anamnéze pacientky a žena byla léčena pouze symptomaticky. Byla propuštěna po třech týdnech. Graf č. 18 znázorňuje její pokles aktivity AST a ALT v séru během hospitalizace.



Graf 18. Pokles aktivit AST a ALT v séru u pacientky č. 37 během třítydenní hospitalizace

Tab. 20. Data 15 dospělých, u kterých byly laboratorní markery jaterního a ledvinového poškození během hospitalizace alterovány

Číslo pacienta	Pohlaví/věk (roky)	Interval 1 (hodiny)	Interval 2 (hodiny)	AST (μkat/l)	ALT (μkat/l)	Bilirubin (μmol/l)	PI (%)	Kreatinin (μmol/l)	USG	Léčba	Anamnéza	Ambulantní sledování
15	M/52	8	9	8,53	13,35	29,6	82	NORM	-	VŽ, AU, BPEN, THA, FD	AB	ÚPR do 1 M
16*	M/55	16	24	20,00	38,81	24,1	53	778	HP	AU, BPEN, SM, HD	AB, BHP	ÚPR do 1 M ÚPR do 9 M
17	M/59	5	12	31,48	71,48	24,0	52	134	-	BPEN, FD	AB	?
18	M/33	14	15	1,56	2,20	23,8	51	NORM	+	VŽ, AU, BPEN, SM, HP	HEP	ÚPR do 1 M
19	F/33	11	15	2,40	1,59	NORM	51	NORM	+	VŽ, AU, BPEN, SM, HP	-	ÚPR do 1 M
20	F/73	12	24	38,00	53,00	24,3	51	243	+	BPEN, FD	-	ÚPR do 1 M
21	M/30	24	36	23,02	30,36	35,0	49	183	HP	VŽ, AU, BPEN	AB, DROG	ÚPR do 18 M
22	F/46	7	24	9,66	12,02	18,8	45	70	+	VŽ, AU, BPEN, HP	-	?
23	M/47	12	24	31,69	31,40	51,7	41	97	+	VŽ, AU, BPEN, THK	AB	ÚPR do 3 M
24	M/45	12	168	32,00	57,00	112,9	35	745	HP	SM, THK, FD, HD	HT	?
25	F/34	7	24	39,45	49,46	34,0	34	63	-	VŽ, AU, BPEN, THK, HP	-	?
26	F/69	17	62	188,00	170,00	33,6	34	709	HP, NP	VŽ, AU, BPEN	DM, HEP, HT	ELEV za 20 M
27	M/32	8	12	41,69	38,39	52,2	17	NORM	-	VŽ, AU, BPEN, SM, THK, FD	AB	EX
28	M/40	5	9	77,76	148,10	37	14	105	+	BPEN, THK	AB	?
29	M/23	24	24	190,00	170,00	221,0	6	88	HP	VŽ, BPEN, THK	AB, DROG	ÚPR do 6 M
Průměr/ počet	44,7	12,1	32,1	49,02	59,14	51,6	40,9	292,3	HP 5x, NP 1x	VŽ 10x, AU 10x, BPEN 14x, SM 4x, THK 7x, FD 5x, HP 4x, HD 2x	11x	-

Poznámka: - - ne; ? - neznámý údaj; M - muž; Ž - žena; Interval 1 - časový interval mezi požitím Am. ph. a prvními gastrointestinálními symptomy; Interval 2 - časový interval mezi požitím Am. ph. a hospitalizací; NORM - normální, i když číselně neznámá hodnota; AST - nejvyšší aktivita enzymu aspartátaminotransferázy v séru během hospitalizace; ALT - nejvyšší aktivita enzymu alaninaminotransferázy v séru během hospitalizace; Bilirubin - nejvyšší koncentrace celkového bilirubinu v séru během hospitalizace; PI - nejnižší hodnota protrombinového indexu během hospitalizace; DM - diabetes mellitus; HEP - hepatitida A; DROG - abúzus drog; AB - abúzus alkoholu; HT - hypertenze; BHP - benigní hyperplazie prostaty; USG - ultrasonografický nálezní v akutní fázi intoxikace; HP - známky poškození jater; NP - známky poškození ledvin; Kreatinin - nejvyšší koncentrace kreatininu v séru během hospitalizace; VŽ - výplach žaludku; AU - aktivní uhlí; BPEN - benzylpenicilin; SM - sílymarin; THK - thioktová kyselina; HP - hemoperfuze; HD - hemodialýza; FD - forstirovaná diuréza; UPR - úprava; ELEV - elevace; EX - exitus letalis; M - měsíc.

* U muže se zvýšená aktivita ALT v séru upravila do 1 měsíce od otravy, zvýšená koncentrace kreatininu v séru se upravila do 9 měsíců od otravy.

Data pacienta, který zemřel během hospitalizace, jsou označena tučně.

Tab. 21. Data 3 dospělých, u kterých nebyly spory Am. ph. vyšetřovány (č. 30, č. 31) nebo nalezeny (č. 32)

Číslo pacienta	Pohlaví/věk (roky)	Interval 1 (hodiny)	Interval 2 (hodiny)	AST (μkat/l)	ALT (μkat/l)	Bilirubin (μmol/l)	PI (%)	Kreatinin (μmol/l)	USG	Léčba	Anamnéza	Ambulantní sledování
30	M/53	6	24	1,30	2,20	46,0	81	392	+	AU, BPEN	AB, HT	ÚPR do 29 M
31	F/33	12	120	2,03	19,44	54,0	70	845	HP, NP	AU, BPEN, THK, FD, HD	-	ELEV za 47 M
32	F/51	11	23	122,90	124,00	340,0	18	104	HP	AU, THK, FD	AB, MN	UPR do 3 M
Průměr/ počet	45,7	9,7	55,7	42,08	48,53	146,7	56,3	447	HP 2x, NP 1x	AU 3x, BPEN 2x, THK 2x, FD 2x, HD 1x	2x	-

Poznámka: - - - ne; ? - neznámý údaj; M - muž; Ž - žena; Interval 1 - časový interval mezi pozitivitami Am. ph. a prvními gastrointestinálními symptomy; Interval 2 - časový interval mezi pozitivitami Am. ph. a hospitalizací; NORM - normální, i když číselně neznámá hodnota; AST - nejvyšší aktivita enzymu aspartátaminotransferázy v séru během hospitalizace; ALT - nejvyšší aktivita enzymu alaninaminotransferázy v séru během hospitalizace; Bilirubin - nejvyšší koncentrace celkového bilirubinu v séru během hospitalizace; PI - nejvyšší hodnota protrombinového indexu během hospitalizace; AB - abúzus alkoholu; HT - hypertenze; MN - mononukleóza; USG - ultrasonografický nálezný v akutní fázi intoxikace; HP - známky poškození jater; NP - známky poškození ledvin; Kreatinin - nejvyšší koncentrace kreatininu v séru během hospitalizace; AU - aktivní uhlí; BPEN - benzylpenicilin; THK - thioctová kyselina; HD - hemodialýza; FD - forstirovaná diuréza; ÚPR - úprava; ELEV - elevace; M - měsíc.

6.2.4 Statistické výsledky

Mezi skupinami dospělých bez alterace a dospělých s alterací laboratorních markerů jaterního i ledvinného poškození během hospitalizace byl testován rozdíl v číselných veličinách věk, časový interval mezi otravou a léčbou nebo hospitalizací, délka hospitalizace, nejvyšší aktivita AST a ALT v séru, nejnižší protrombinový index, nejvyšší koncentrace celkového bilirubinu v séru a nejvyšší koncentrace kreatininu v séru.

Přehled výsledků znázorňuje tabulka č. 22. V prvních dvou číselných sloupcích jsou opět vždy uvedeny průměry a intervaly variability konkrétních veličin, ve třetím sloupci hodnoty statistiky *p*. Statisticky významný rozdíl na hladině významnosti α (0,05) je zde zvýrazněn tučným písmem. Abychom předešli možnému zkreslení, nebyli sem zařazeni tři pacienti, u nichž nebyly spory Am. ph. v biologickém materiálu vyšetřovány nebo nalezeny.

Tab. 22. Srovnání výsledků mezi skupinami dospělí bez alterace a dospělí s alterací laboratorních markerů jaterního i ledvinného poškození během hospitalizace

	Bez alterace	S alterací	p
Počet pacientů ve skupině	14	15	–
Věk pacientů (roky)	36,6±8,1	44,7±8,1	0,154
Časový interval 1/Časový interval 2 (hodiny)	11,6±5,4/24,1±7,5	12,1±3,6/32,1±22	0,889/0,517
Délka hospitalizace (dni)	5,7±1,6	16,7±4,9	0,001
Nejvyšší aktivita AST v séru (μkat/l)	0,60±0,40	49,02±33,00	0,009
Nejvyšší aktivita ALT v séru (μkat/l)	0,51±0,45	59,14±32,00	0,002
Nejnižší PI (%)	69,4±10,9	40,9±10,5	0,001
Nejvyšší koncentrace bilirubinu v séru (μmol/l)	13,9±4,7	51,6±31,0	0,039
Nejvyšší koncentrace kreatininu v séru (μmol/l)	86,5±13,9	292,3±198,3	0,001

Poznámka: Časový interval 1 – časový interval mezi požitím Am. ph. a prvními gastrointestinálními symptomy; Časový interval 2 – časový interval mezi požitím Am. ph. a hospitalizací.

U dospělých, u kterých byly sledované laboratorní markery funkce jater a ledvin alterovány, byl průměrný protrombinový index signifikantně nižší. Naopak, průměrná aktivita jaterních enzymů, koncentrace celkového bilirubinu v séru, koncentrace kreatininu v séru a délka hospitalizace byly signifikantně vyšší než u dospělých, jejichž stejné markery nebyly alterovány. Mezi oběma skupinami dospělých nebyl nalezen signifikantní rozdíl v časovém intervalu mezi požitím houby a prvními gastrointestinálními potížemi ani v časovém intervalu mezi požitím houby a hospitalizací. Zvýšení aktivity aminotranferáz v séru nekorelovalo se snížením protrombinového indexu.

6.2.5 Následné ambulantní sledování

Celkem 14 pacientů s potvrzenou otravou Am. ph. mikroskopickým průkazem spor, jejichž data jsou uvedena v tabulce č. 20, bylo propuštěno s přetrvávajícím poškozením jater či ledvin. Při propuštění z nemocnice byla naměřena zvýšená aktivita jaterních aminotranferáz v séru u třinácti osob (13x šlo o ALT, průměrná hodnota 3,40 μkat/l 13x, 7x o AST, průměrná hodnota 1,41 μkat/l). U dvou mužů (případy č. 16 a 24) byla navíc zvýšena ještě koncentrace kreatininu v séru a u jedné ženy (č. 26) byla alterována jen tato hodnota. Jejich průměrná koncentrace kreatininu v séru při propuštění z nemocnice tedy byla 245 μmol/l.

Dvě osoby, jejichž data jsou uvedena v tabulce č. 21, měly také při propuštění z nemocnice zvýšenou koncentrací kreatininu v séru (případ č. 30 jen 1,5x, č. 31 dokonce 7x) a pacientka č. 32 měla 2x zvýšenou aktivitu ALT i AST v séru.

Protrombinový index byl u všech pacientů při propuštění z nemocnice v normě.

Pacienti, kteří se na ambulantní kontroly nedostavili

Pět osob (29 %) nebylo pravděpodobně dále sledováno. Tito pacienti byli propuštěni průměrně za 17 dní hospitalizace bez nutnosti hemodialyzační léčby. Není nám známo, že by se dostavili na kontroly do doporučené interní nebo jiné specializované ambulance.

U muže č. 17, alkoholika, se do propuštění z nemocnice za osm dní od otravy normalizovala koncentrace kreatininu v séru, ale jeho aktivita ALT a AST v séru byla stále zvýšena 2–4x.

Naopak u muže č. 24 se za měsíc hospitalizace téměř upravila aktivita jaterních aminotransferáz (při propuštění z nemocnice AST 1,30 $\mu\text{kat/l}$, ALT 1,02 $\mu\text{kat/l}$). Jeho koncentrace kreatininu v séru při propuštění z nemocnice byla 324 $\mu\text{mol/l}$. K ledvinnému poškození mohla přispět hypertenze, pro kterou se muž deset let léčil.

Nikdo z pacientů bulharské národnosti (případy 22, 25 a 28) neuvedl při příjmu své praktické lékaře. Je proto možné, že nebyli v České republice u žádného lékaře evidováni. Všichni byli propuštěni po dvou až třech týdnech hospitalizace stále s abnormálními aktivitami ALT v séru (1,40–12,66 $\mu\text{kat/l}$).

Funkce jater u sledovaných pacientů

Detailní ambulantní sledování je tedy k dispozici u 9 pacientů, kteří byli propuštěni se zvýšenou aktivitou ALT nebo AST v séru. Hodnoty těchto jaterních aminotransferáz se u žádné intoxikované osoby výrazně nelišily, u všech se pohybovaly v rozmezí jen dvou až pětinasobku normy.

Podobně jako v případě otrav EG nelze ani u pacientů intoxikovaných Am. ph. většinou určit přesnou dobu, za kterou došlo k normalizaci sledovaného biochemického parametru. Časové intervaly následných kontrol v hepatologické, interní poradně nebo u praktického lékaře se výrazně lišily. Navíc časová období mezi požitím Am. ph. a kontrolou, kdy byla zaznamenána první aktivita ALT i AST v séru ve fyziologickém rozmezí (do 0,75 $\mu\text{kat/l}$), byly velmi odlišné.

Nejkratší doba zotavení, a to do jednoho měsíce od otravy Am. ph., byla zaznamenána u pěti osob. U muže č. 15 byl v anamnéze abúzus alkoholu, u muže č. 18 prodělaná hepatitida A v mládí a žena č. 20 byla již vyššího věku (73 let). U ženy č. 19 byl průběh otravy zcela lehký. U muže č. 16, s abúzem alkoholu v anamnéze, se upravila zvýšená aktivita ALT v séru (1,12 $\mu\text{kat/l}$) již za jeden měsíc od požití Am. ph., ale zvýšená koncentrace kreatininu v séru (149 $\mu\text{mol/l}$) až za devět měsíců. Při poslední nefrologické kontrole u něj byla také diagnostikována benigní hyperplazie prostaty a v moči bylo nalezeno malé množství erytrocytů při suspektní kalikolitiáze podle ultrasonografie.

Delší doba k úpravě – do tří měsíců od otravy Am. ph. – se vyskytla ve dvou případech. U muže č. 23 přetrvávalo v době za tři měsíce od požití houby jen zvýšení GMT i ALP, přisuzované abúzu alkoholu. Žena č. 32 mohla být propuštěna po třech týdnech hospitalizace, při níž byla pro fulminantní jaterní selhání dokonce zvažována i možnost

transplantace jater. Dvojnásobně zvýšené hodnoty AST i ALT se nakonec normalizovaly do návštěvy lékaře za tři měsíce od intoxikace.

U muže č. 29, s abúzem alkoholu a drog v anamnéze, se během hospitalizace manifestovalo závažné jaterní poškození. Překvapivě muž otravu nejen přežil, ale dokonce mohl být propuštěn již po třech týdnech jen s mírně alterovanými aktivitami jaterních aminotransferáz v séru (AST 1,87 μ kat/l, ALT 1,78 μ kat/l, GMT 4,40 μ kat/l a ALP 4,40 μ kat/l), které se normalizovaly do šesti měsíců od jeho suicidálního pokusu.

Poslední muž v této skupině (č. 21), s abúzem alkoholu a drog v anamnéze, nenavštívil po dobu jednoho a půl roku po otravě Am. ph. lékaře. Při kontrole byly jeho biochemické hodnoty v normě. Je však pravděpodobné, že k úpravě aktivity ALT v séru (hodnota při propuštění z nemocnice 3,40 μ kat/l) u něj došlo již dříve než za 18 měsíců.

Funkce ledvin u sledovaných pacientů

Detailní následné nefrologické sledování je k dispozici u čtyř pacientů, kteří byli propuštěni z nemocnice s koncentrací kreatininu v séru zvýšenou nad horní hranici fyziologické normy, tj. nad 110 μ mol/l.

U dvou pacientů je známo, že se jejich koncentrace kreatininu v séru upravila k normě. Průběh intoxikace prvního muže (č. 16) byl již popsán v předchozí kapitole, týkající se funkce jater. Druhý muž (č. 30), s abúzem alkoholu v anamnéze, se na nefrologickou kontrolu dostavil až po dvou letech po otravě, kdy již měl koncentraci kreatininu v séru v normě (při propuštění z nemocnice byla tato hodnota 183 μ mol/l). Vzhledem k dlouhému časovému odstupu došlo pravděpodobně k úpravě ledvinných funkcí již někdy během tohoto intervalu. Muž byl údajně po celé dva roky bez potíží.

U 69leté ženy (č. 26) přetrvávalo renální poškození ještě za 20 měsíců od otravy Am. ph., kdy tato žena zemřela. Podstatná je jistě skutečnost, že pacientka s agenezí jedné ledviny 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 (č. 31) musela být pro trvalé selhání ledvinných funkcí zařazena do chronického hemodialyzačního programu. Její koncentrace kreatininu v séru byla při propuštění za měsíc od intoxikace stále enormně zvýšena (704 μ mol/l). 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 transplantačního programu. Její zdravotní stav se významně nemění čtyři roky po pravděpodobné otravě Am. ph., což je v tomto souboru osob zcela ojedinělé. Mikroskopická analýza spor nebyla vzhledem k týdennímu časovému odstupu mezi intoxikací a návštěvou lékaře již provedena. Nelze proto zcela vyloučit případné požití i jiných nefrotoxických hub (hlavně pavučince plyšového) nebo toxických bedel s obsahem amatoxinů.

7 Diskuse

7.1 Etylénglykol

7.1.1 Souhrnná demografická a klinická data

Naše analýza zaměřená na průběh a léčbu intoxikovaných pacientů po požití EG je jedinou prací svého druhu na toto téma v České republice. Prozatím byly publikovány jen ojedinělé kazuistiky (Pachl a kol. 1981, Večeř a kol. 2001). Do studie byla zahrnuta většina pacientů (83 %) s potvrzenou otravou EG ve sledovaných letech. Incidenci této otravy lze odhadnout až na 0,5/100 000 obyvatel za rok, není tedy příliš vzácná. Vzdávající počet těchto případů konzultovaných na TIS nepochybně úzce souvisí nejen s větším počtem všech dotazů na TIS, který je ovlivněn zejména lepší informovaností lékařů i laiků o existenci TIS v dřívějších letech, ale zároveň kopíruje nárůst celorepublikový, ve kterém se odráží oblíbenost v používání nemrznoucích kapalin s obsahem EG v zimních měsících. Náhodné požití brzdové kapaliny s EG patří v Čechách mezi velmi řídké jevy. V tomto souboru jsme se s tím nesetkali. Podle literárních údajů mohou být příznaky také závažné (Sharma a Jain 2002).

Počet intoxikací EG je neustále vysoký i v jiných zemích světa. V letech 2000–2004 bylo v devíti zemích Evropy (v Belgii, ve Francii, v Itálii, v Německu, v Nizozemí, v Srbské republice, ve Španělsku, ve Švédsku ve Velké Británii) vzneseno celkem 2 292 dotazů (z toho 29 úmrtí) na otravu EG, který byl v 95 % z nich vypit jako nemrznoucí kapalina (Křenová a Pelclová 2006c).

Podle databáze TESS Americké asociace toxikologických informačních středisek bylo v roce 1997 zaznamenáno 4 867 případů (z toho 21 úmrtí), v roce 2003 to bylo již 5 081 případů a 16 úmrtí (Litovitz a kol. 1998, Watson a kol. 2004). Jednoznačně převažovaly omyly a náhody (92 %) podobně jako v našem souboru (61 %). Akutní náhodná požití EG v USA byla vždy spojena s menším rizikem toxicity než záměrná požití. Výskyt závažných klinických příznaků (bezvědomí, akutní renální selhání) byl u úmyslných otrav 37krát více pravděpodobný než u náhodných otrav. V USA se událo 75 % intoxikací v domácím prostředí, v Čechách to bylo všech 100 % intoxikací.

Muži jsou částí populace, která bývá více ohrožena. Pravděpodobně důležitým faktorem je častější kontakt mužů s nemrznoucími přípravky s obsahem EG při údržbě automobilů.

7.1.2 Děti

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.

Polovina z 24 sledovaných dětí požila maximálně pouze jeden doušek EG. Protože se plazmatická koncentrace EG pohybovala převážně v netoxickém rozmezí i u ostatních dětí, pravděpodobně také ony požily nízké dávky. Průměrná velikost jednoho doušku je u malého batolete 10 ml (Jones a Work 1961, Ratnapalan a kol. 2003). Požité dávky při přepočtu na tělesné hmotnosti dětí odpovídají hodnotám 0,27–1,11 ml/kg, tj. množstvím, která překračují minimální toxickou dávku EG 0,20 ml/kg tělesné hmotnosti per os

(Barceloux a kol. 1999). Celkově ale pouze u čtyř dětí byla naměřena plazmatická koncentrace EG vyšší, než toxická koncentrace 0,20 g/l.

Jednou z důležitých praktických otázek je, zda podávat pro první pomoc etanol mimo zdravotnické zařízení a zda je toto antidotum vůbec vhodné pro děti.

Vzhledem k rychlé biotransformaci EG s eliminačním poločasem pouhé tři hodiny je na jedné straně důležité rychle podat antidotum, aby se zabránilo přeměně EG na toxické produkty (Peterson a kol. 1981). Na druhé straně aplikace etanolu může být spojena také s některými nežádoucími účinky. Po vyšších dávkách se objevuje hypoglykémie a narkotické účinky na CNS. Někteří autoři proto nedoporučují jeho rutinní podávání při intoxikaci EG v domácích podmínkách (Caravati a kol. 2005). Nedávno publikované jiné studie však ukázaly, že léčba etanolem nebývá spojena s výskytem nežádoucích účinků a že není riziková u hospitalizovaných dětí s náležitým monitorováním a současným i.v. podáváním glukózy k prevenci hypoglykémie (Lamminpaa 1994, Roy a kol. 2003).

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. Pouze u tří dětí z devatenácti, kteří jej dostaly, byla v našem souboru popsána ospalost, pravděpodobně způsobená etanolem. Hypoglykémie nebyla zaznamenána vůbec, zde se jistě příznivě uplatnila preventivní aplikace 5% roztoku glukózy i.v. u většiny dětí. Velkou výhodou etanolu oproti fomepizolu je i v jiných evropských zemích právě snadná dostupnost pro laiky i bez lékařského předpisu.

Zákon o chemických látkách nenařizuje v případě přípravků s EG používání zvláštních ochranných uzávěrů, které mají zabránit tomu, aby láhve snadno otevřely děti (Zákon č. 356/2003 Sb.). Jejich použití by pravděpodobně podle našich zjištění intoxikaci dětí stejně nezabránilo. Vysoké riziko náhodného požití u dětí i dospělých pacientů představuje vždy přelití kapaliny do neoznačených lahví (nejčastěji od nealkoholických nápojů).

Látka hořké chuti (denatonium benzoát – v České republice prodávána pod názvem Bitrex) byla celosvětově přidávána do přípravků s EG s cílem zabránit opakovanému náhodnému požití původně sladkého EG. Výsledky studií u dětí, ve kterých se jim podával pomerančový džus s denatonium benzoátem a bez něj, byly slibné a potvrzovaly původní myšlenku (Berning a kol. 1982, Hansen a kol. 1993). Jak však popsali Harry a kol. (1998), nejde o účinné preventivní řešení. Přidání denatonium benzoátu nezabránilo 4letému dítěti vypít velké množství hořké kapaliny s EG a naměřená plazmatická koncentrace EG za 4 hodiny po intoxikaci dosáhla 3,10 g/l. Dítě bylo následně úspěšně léčeno i.v. fomepizolem bez nutnosti hemodialýzy.

V roce 1991 bylo ve státě Oregon v USA nařízeno povinné přidávání denatonium benzoátu do přípravků používaných v automobilovém průmyslu s obsahem EG > 10 % nebo metanolu > 4 %. Mullins a Horowitz (2004) dokumentovali, že ve sledovaných letech 1987–2003 neklesl počet dětských intoxikací těmito přípravky. Navíc 70 % intoxikací (z celkového počtu 332) proběhlo asymptoticky, 8 % s minimálními zažívacími potížemi a jen 0,6 % s mírnými příznaky (metabolická acidóza, somnolence, přechodná renální insuficience). Nevyskytlo se žádné úmrtí. Tato data, stejně jako naše výsledky u dětí, ukazují příznivý průběh intoxikací EG.

Další novou informací naší studie provedené v České republice je údaj o tom, že při náhodném požití EG dětmi nebývá indikována mimotělní eliminační metoda – hemodialýza. Svědčí o tom nejen zjištěné plazmatické koncentrace EG, ale i klinický

průběh u dětí léčených konzervativně. 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.

7.1.3 Dospělí – náhodná požití

Významným zdrojem vedoucím ke zhodnocení závažnosti toxicity EG jsou publikované kazuistiky. Při většině skutečných intoxikací nelze využít teoretické výpočty a odhady toxických dávek uváděné v publikacích.

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 a že pouze u 8 (11 %) z 71 pacientů byla koncentrace kreatininu v séru zvýšena nad fyziologické rozmezí (maximum 124 $\mu\text{mol/l}$). Jen u 30 osob se vyskytla mírná metabolická acidóza, která byla léčena hydrogenuhličitanem sodným.

Na příznivý průběh intoxikace těchto pacientů mělo nepochybně velký vliv také zvracení téměř okamžitě po omylu (v 38 %), často vyvolané podáním většího množství tekutiny pro první pomoc, včasná hospitalizace a zahájení léčby antidotem v době kratší než čtyři hodiny (u 87 % pacientů). Významný efekt výplachu žaludku není pravděpodobný, protože velké množství kapaliny může být eliminováno ze žaludku maximálně do půl hodiny od požití. Tato podmínka byla splněna jen u minima pacientů (u 7 %).

Preventivní účinek přidávání denatonium benzoátu proti opakovaným náhodným požitím u dospělých nebyl sledován v žádné studii. Bitrex je dle informací největších výrobců nemrznoucích kapalin v České republice přidáván pouze do omezeného množství jejich výrobků. Nicméně jeho přítomnost v těchto přípravcích vysvětluje hořkou chuť nebo mírně dráždivé účinky, které byly uváděny některými našimi pacienty.

U žádného pacienta, který použil pro první pomoc etanol, nebyly zaznamenány při přijetí do nemocnice žádné známky excitace ani deprese CNS vlivem tohoto antidota. Ani během následující léčby nepopsali lékaři žádné nežádoucí účinky etanolu, které lze při středně vysokých podávaných dávkách očekávat. Částečné vysvětlení může poskytnout náš předpoklad, že lékaři mírné nežádoucí účinky očekávají, nepovažují je však za významné a do stručných propouštěcích zpráv je nezaznamenávají. Pokud by tato léčba působila závažný problém, jistě by byla ve zprávách komentována.

Caravati a kol. (2005) nedoporučují rutinní používání etanolu v rámci první pomoci mimo zdravotnická zařízení v podmínkách rozsáhlého USA, kde jsou dojezdové vzdálenosti nesrovnatelně delší. Naše data u dospělých pacientů však podporují tvrzení, že podání etanolu ve standardních dávkách nepředstavuje žádné riziko, které by snižovalo jeho nepochybný pozitivní efekt na průběh intoxikace EG. Podle našeho názoru by etanol měl být doporučován a aplikován co nejdříve po požití EG zejména v evropských zemích, kde mají pacienti velmi rychlý přístup k lékaři obvykle do 30–45 minut (Křenová a Pelclová 2007).

Otázku přínosu hemodialýzy lze u pacientů, kteří se napili EG omylem, zhodnotit jen velmi obtížně. Podle našeho názoru byla léčba hemodialýzou přínosná pro dva pacienty této skupiny (č. 45 a 60), kteří byli přijati s latencí od tří do pěti hodin, nebyli léčeni etanolem a vyskytovalo se u nich pravděpodobně již preexistující renální poškození. U ostatních 15 pacientů představovala pouze zvýšené riziko komplikací a nežádoucích účinků. Podání etanolu v rámci první pomoci příznivě ovlivňuje průběh intoxikace EG, současně však zvyšuje plazmatickou koncentraci EG, který není biotransformován na

toxické metabolity. Proto je vždy nutno brát v úvahu i další okolnosti a posoudit indikační kritéria hemodialýzy, zejména závažnost metabolické acidózy a renální insuficience.

Jen omezené množství kazuistik popisuje průběh intoxikací po náhodném požití EG. Zřejmě z toho důvodu se zpravidla dodržuje příliš striktní postup a pro nedostatek údajů o tomto typu otrav lékaři často sahají k radikálním formám terapie.

Z 67 článků (celkem 415 pacientů) publikovaných od roku 1965, kdy Wacker a kol. prvně použili na základě dřívějších dat ze studií na zvířatech i.v. etanol k léčbě intoxikace EG (Wacker a kol. 1965), jsme objevili pouze čtyři kazuistiky popisující průběh intoxikace EG po neúmyslném vypití (Baud a kol. 1988, Wisse a kol. 1999). Tento malý počet si vysvětlujeme tím, že klinický průběh otravy je po vypití EG omylem většinou bezproblémový, příznivý, bez komplikací na rozdíl od sebevražedných pokusů, které bývají spojeny s vážnými nebo neobvyklými příznaky intoxikace. Naše publikovaná studie je dosud nejobsáhlejší prací na toto téma (Křenová a Pelclová 2007)

V našem souboru dospělých, kteří požili EG náhodou, zemřel pouze jeden muž. Průběh intoxikace u něj výrazně ovlivnila závažná onemocnění, kterými trpěl, zejména preexistující chronické onemocnění ledvin. Vypití malého množství EG jen pravděpodobně zhoršilo již tak špatnou prognózu tohoto pacienta.

7.1.4 Dospělí – sebevražedné pokusy

EG bývá k sebevražednému pokusu použit relativně často. Srovnání velikosti dávek EG ve vztahu k příčině intoxikace ukazuje, že množství tekutiny vypité úmyslně je podstatně vyšší než při nehodě. Potvrzuje to i významný rozdíl mezi naměřenými hodnotami plazmatické koncentrace EG v obou skupinách. S tím souvisí i závažnější příznaky intoxikace (metabolická acidóza, nefrotoxické účinky, deprese CNS) včetně úmrtí a významně delší doba hospitalizace u záměrných požití EG. Překvapivě se po terapii hemodialýzou zotavila i pacientka s extrémní metabolickou acidózou (pH 6,50) po záměrném vypití nemrznoucí směsi s EG. Podobný případ přežití pH krve 6,46 po vypití 720 ml EG prezentovali také Blakeley a kol. (1993).

Ukazuje se, že současné požití EG a etanolu může příznivě ovlivňovat průběh otravy EG. Jak již bylo uvedeno, EG není v tomto případě metabolizován na toxické produkty. Jeho plazmatická koncentrace bývá zvýšena a je vylučován v nezměněné formě ledvinami. Výskyt klinických příznaků jako následek působení toxických metabolitů EG je opožděn nebo jsou méně závažné. Tato úvaha byla několikrát potvrzena kazuistikami (DaRoza a kol. 1984, Ammar a Heckerling 1996, Davis a kol. 1997). Také čeští autoři (Kajzr a kol. 2001) dokumentovali, že dva pacienti vypili shodně 250 ml Fridexu, oba byli léčeni etanolem a hemodialýzou. Jeden z nich vypil navíc ještě 3 piva a 150 ml rumu. U tohoto pacienta byla přítomna pouze somnolence. Naproti tomu u druhého muže došlo k elevaci koncentrace kreatininu v séru s maximem 471 $\mu\text{mol/l}$, normalizace trvala několik dní.

Příznivý efekt současného vypití EG a etanolu popisujeme ve studii (Křenová a Pelclová 2005b), v níž bylo zahrnuto sedm pacientů, kteří požili potenciálně letální dávku EG (100–1000 ml) v kombinaci s etanolem (koncentrace v plné krvi 0,55–2,46 ‰). Přes vysokou dávku EG žádný z intoxikovaných nezemřel. 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. Domníváme se proto, že kombinace etanolu s EG v akutní fázi

intoxikace vždy příznivě ovlivnila její klinický průběh. Pacienti nejen že přežili vysoké dávky EG několik hodin bez léčení, dokonce se u nich vůbec neobjevily zdravotní potíže.

Bylo zjištěno, že také některá léčiva (např. lithium) mohou zabránit vzniku metabolické acidózy po požití EG (Leon a Graeber 1994). U našich pacientů naopak současná intoxikace léčivy nebo pesticidy zvýšila výskyt klinických příznaků. Depresivní účinek na CNS se projevil po anxiolytiku alprazolamu a po hypnotiku zolpidemu, krvácivé projevy po bromadiolonu. Podobná kombinace otravy EG se superwarfarinovými rodenticidy byla již také podrobně popsána v literatuře (Seidemann a kol. 1995).

Jeden z našich pacientů byl za sledované období hospitalizován čtyřikrát po otravě vysokými dávkami EG (Křenová a Pelclová 2006b). 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 současné požití nápoje s obsahem etanolu.

Zcela unikátní případ opakované otravy EG popsali Hovda a kol. (2006) u 26leté ženy, která se intoxikovala záměrně více než šedesátkrát. Většinou byla přijata do nemocnice po latenci 0,5–4 hodin a byla léčena zpravidla fomepizolem. Jen ojediněle měla zvýšenou koncentraci kreatininu v séru, která se vždy rychle normalizovala. Ani u této pacientky nepřetrvává renální poškození.

7.1.5 Dospělí – úmrtí

Mortalita 13 % ve sledovaném souboru 182 dospělých osob po intoxikaci EG patří mezi nejnižší publikované hodnoty. V jiných rozsáhlých podrobných studiích se tento údaj pohyboval v rozmezí 5–50 % (Hylander a Kjellstrand 1996, Stompór a kol. 1996, Sydor a kol. 1996, Brent a kol. 1999, Porter a kol. 2001). Bohužel nemůžeme srovnávat požitou dávku EG mezi jednotlivými studiemi. Tento údaj nebyl ve studiích ani u většiny našich zemřelých pacientů znám.

Z našich výsledků vyplývá, že nízkou mortalitu našich dospělých pacientů nepochybně ovlivnilo časně zahájení léčby etanolem a hemodialýzou, protože 59 % všech dospělých bylo přijato do 6 hodin a dokonce 83 % osob do 24 hodin od požití. U většiny zemřelých nebyl tento údaj sice znám, ale závažné depresivní účinky CNS a akutní renální selhání při příjmu u těchto pacientů potvrzují naši domněnku, že tyto osoby byly hospitalizovány v několikahodinovém odstupu od otravy.

Podle závěrů polských studií měla vliv na vysokou (50%) mortalitu po intoxikaci EG právě dlouhá doba mezi otravou EG a zahájením léčby (Stompór a kol. 1996, Sydor a kol. 1996). Stompór a kol. (1996) publikovali, že z 36 polských pacientů bylo jen 11 % hospitalizováno v době kratší než 6 hodin a 61 % během prvních 24 hodin po intoxikaci EG. Podobně Sydor a kol. (1996) uveřejnili, že jen čtyři osoby z celkového množství 15 byly hospitalizovány v době kratší než 24 hodin po požití EG. Rydel a kol. (2002) prezentovali, že u pacientů hospitalizovaných do 10 hodin bylo méně komplikací než u pacientů hospitalizovaných v době delší. Retrospektivní analýza dat 39 osob (Porter a kol. 2001) zjistila, že čím delší byl tento interval (v rozmezí 3–30 hodin), tím závažnější byla metabolická acidóza a pravděpodobnost výskytu dalších komplikací. Mortalita v této práci byla 20,5 %. Naopak obsáhlá studie Hylandera a Kjellstranda také z roku 1996, ve které byla mortalita 36 pacientů jen 17 %, souvislost závažnosti intoxikace s časovou latencí nepotvrdila.

Dle TESS v USA (Watson a kol. 2004) byl první hlavní příčinou úmrtí na EG (80 %) sebevražedný pokus (stejně jako ve většině dalších kazuistik). Je proto velmi

pravděpodobné, že více pacientů, kteří v našem souboru zemřeli, požilo EG se sebevražedným úmyslem, než vyplývá z jejich propouštěcích zpráv.

Druhou častou příčinou vypití vysokého množství EG a s tím spojeného úmrtí je obecně záměna nebo náhrada alkoholického nápoje touto tekutinou v ebrietě, a to nejen u lidí s abúzem alkoholu. Osudy těchto osob byly zpravidla příznivější díky kombinaci s alkoholem. Moriarty a McDonald (1974) popsali vypití průměrně 30–200 ml nemrznoucí směsi s EG dvanácti adolescenty omylem v domnění, že jde o víno. Jeden 14letý chlapec následkem této intoxikace zemřel, ostatní se uzdravili bez následků. Podobně vypili dva studenti na koleji omylem větší množství EG místo vodky, v tomto případě přežili oba dva (Richardson a Clark 2003). Celkem 29 % našich pacientů vypilo EG současně s etanolem, přitom u 50 % zemřelých byla známa z anamnézy jejich závislost na alkoholu.

Přítomnost krystalů šťavelanu vápenatého v ledvinách post mortem potvrdila příčinu úmrtí EG u tří osob. V literatuře se uvádí, že krystaly se běžně mohou nacházet v mozku, plicích a jiných orgánech (Pons a Custer 1946, Friedman a kol. 1962, Hantson a kol. 2002, Leth a Gregersen 2005). Pouze u jednoho našeho pacienta byly v mozku. Histologická vyšetření ledvin ani mozku však nebyla rutinně prováděna.

K jaternímu poškození běžně u intoxikací EG nedochází (Berman a kol. 1957, Friedman a kol. 1962). Popsané patologické jaterní nálezy byly proto charakteristické pro nadměrnou dlouhodobou konzumaci vysokého množství etanolu.

7.1.6 Nefrotoxické účinky

V naší práci jsme se soustředili na nefrotoxické působení EG. Zjistili jsme, že u čtvrtiny našich pacientů se projevil toxický účinek EG na ledviny i při podávání antidota etanolu. Toto zjištění není ojedinělé. Podobně metaanalýza 133 kazuistik intoxikace EG publikovaných v anglické literatuře (Watson a kol. 2001) ukázala, že až u poloviny pacientů, kteří byli přijati do nemocnice s normálními ledvinnými funkcemi, došlo i přes aplikaci etanolu k jejich alteraci. Toto krátké sdělení ve formě abstraktu podrobnosti o charakteru a závažnosti renálního poškození blíže nespecifikuje.

Mezi faktory, které významně zvyšovaly rozvoj nefrotoxicity u našich pacientů, 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), která již byla komentována výše.

Stanovení velikosti požité dávky má několikrát úskalí. Odhad množství podle objemu jednoho doušku pochopitelně není zcela přesný, mezi jedinci různého věku a pohlaví mohou být významné rozdíly. Informace o počtu doušků jsou často získávány od pacientů nebo rodinných příslušníků ve stresu a v extrémní emoční situaci. Někdy je také obtížné zjistit koncentraci EG v konkrétním výrobku.

I když může být odhad dávky tímto způsobem nepřesný, jako orientační parametr však postačuje. Ukázalo se, že uvedené požité dávky a s tím související plazmatické koncentrace EG byly vyšší u osob, u nichž se během jednoho měsíce po otravě neupravila koncentrace kreatininu v séru k normě, než u pacientů, u nichž se tato hodnota normalizovala v době kratší než jeden měsíc.

Podle publikovaných kazuistik dokonce již 10 ml EG způsobilo u jednoho muže akutní renální selhání (Jaffery a kol. 2001). Tento pacient byl hospitalizován až za tři dny po otravě EG s koncentrací kreatininu v séru 601 $\mu\text{mol/l}$. Renální biopsie prokázala akutní

tubulární nekrózu a přítomnost krystalů šťavelanu vápenatého v proximálních tubulech. Po opakovaných hemodialýzách došlo k úpravě jeho ledvinných funkcí do dvou měsíců.

Pokud byla u našich pacientů s koncentrací kreatininu v séru zvýšenou nad horní hranici fyziologické normy provedena ultrasonografie dutiny břišní v akutním stadiu, prokázala u 50 % případů zvětšení ledvin (nález charakteristický nález pro nefrotoxické působení EG). U ostatních osob byl ledvinný nález v mezích normy.

Jen u 6 našich pacientů (3 %) byly prokázány v moči krystaly šťavelanu vápenatého na rozdíl od literárních údajů, kde až u 50 % a více intoxikovaných EG jsou tyto krystaly v moči v akutní fázi otravy přítomny (Introna a Smilek 1989, Hylander a Kjellstrand 1996). Naopak Curtin a kol. (1992) publikovali, že ani při velmi vysoké plazmatické koncentraci EG 8,90 g/l nebyla přítomna krystalurie. Nález oxalátů v moči proto nekoreluje s množstvím vstřebaného EG a se závažností renálního poškození. Výskyt krystalů šťavelanu vápenatého v moči je častý i u zdravých osob, pokud mají nízký příjem tekutin nebo součástí jejich jídelníčku je rebarbora, špenát, česnek či velké množství vitamínu C (Masopust 1998). Protože výskyt oxalátových krystalů v moči bývá běžným nálezem, předpokládáme, že jejich nález byl zdůrazněn v propouštěcích zprávách jen tehdy, pokud jich bylo velké množství.

U osob, u kterých trvala úprava renálních funkcí déle než jeden měsíc od intoxikace, byla častěji přítomna hematurie a proteinurie. Podobně jako při našem sledování také Porter a kol. (2001) zjistili, že hematurie se vyskytuje častěji než proteinurie. Protože EG postihuje primárně renální tubuly, je proteinurie vždy tubulárního původu (Niederstadt a kol. 1996). Oba dva nálezy je proto možno částečně využít k průkazu intoxikace EG při podezření na jeho požití.

7.1.7 Prognostické faktory

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

U skupiny našich zemřelých byl ve srovnání s ostatními dospělými pacienty významný rozdíl v závažnosti metabolické acidózy během hospitalizace. S metabolickou acidózou s pH < 7,20 úzce souvisel i stupeň deprese CNS. Pacienti, kteří zemřeli, měli jednoznačně nejnižší průměrné pH krve a všichni byli při příjmu do nemocnice v kómatu. Sabeel a kol. (1995) také potvrdili korelaci metabolické acidózy s klinickými příznaky intoxikace EG.

Zhodnotit prognostický význam plazmatické koncentrace EG u našich pacientů není možné. Původní sloučenina je velmi rychle metabolizována na toxické metabolity a plazmatická koncentrace EG má svůj vrchol v časovém intervalu 30–60 minut po požití (Porter a kol. 2001). Do jedné hodiny od otravy bylo sice hospitalizováno 80 sledovaných osob, ale jen u 54 z nich byla současně zjištěna plazmatická koncentrace EG. Jednalo se navíc v 77 % o pacienty po náhodném vypití EG s minimem příznaků. Plazmatickou koncentraci EG naměřenou u ostatních osob nelze srovnávat, neboť latence odběru krve od začátku otravy se velmi liší. Teoreticky by bylo vždy potřeba extrapolovat koncentraci EG na standardní dobu latence jedné hodiny. Prakticky je nemožné do vzorce zahrnout široké spektrum méně důležitých dalších faktorů, které mohou její hodnotu ovlivňovat. Jedná se například o současné požití etanolu nebo podání antidota jako první pomoc, zvracení a výplach žaludku.

Z kazuistik publikovaných v literatuře je známo, že pacienti přežili při intenzivní terapii i mnohonásobné překročení udávané letální plazmatické koncentrace EG (2,00 g/l). Nejvyšší přežití koncentrace se pohybovaly od 8,90 až do 18,89 g/l (Curtin a kol. 1992, Johnson a kol. 1999). Naopak úmrtí byla publikována již při koncentraci 0,98 g/l (Godolphin a kol. 1980, Stokes a Auerton 1980). V našem souboru byla nejvyšší přežitá plazmatická koncentrace EG 7,50 g/l.

S klinickou závažností otravy obvykle lépe koreluje plazmatická koncentrace kyseliny glykolové, která odráží přímý účinek toxických metabolitů (Hewlett a McMartin 1986). Porter a kol. (2001) dokázali, že je úzký vztah mezi touto koncentrací a stupněm deprese CNS, výskytem akutního renálního selhání i úmrtím. Dle jejich závěrů je koncentrace vyšší než 10 mmol/l spojena se špatnou prognózou a u pacientů je indikována hemodialýza. Naopak při koncentraci kyseliny glykolové nižší než 8,5 mmol/l je rozvoj závažných příznaků otravy nepravděpodobný. Plazmatické koncentrace EG byly v této práci také měřeny, ale s příznaky ani s prognózou nekorelovaly.

Také Brent a kol. (1999) u 19 pacientů potvrdil, že 10 mmol/l je hraniční koncentrací kyseliny glykolové pro rozvoj akutního renálního selhání, zatímco koncentrace EG při příjmu na vznik renálního poškození významný vliv neměla. Průměrná nejvyšší plazmatická koncentrace EG u osob bez poškození ledvin byla dokonce o polovinu vyšší než u osob s toxickým poškozením. Obě skupiny se však významně lišily v nejnižším pH krve, stejně jako v naší studii.

Pro optimální rozhodnutí o terapii by bylo ideální současně stanovit oba parametry (koncentraci EG i kyseliny glykolové). 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 (Brent a kol. 1999, Porter a kol. 2001).

Porter a kol. (2001) dále uvedl, že s plazmatickou koncentrací kyseliny glykolové (tedy i s akutním renálním selháním) koreluje velmi dobře také pokles pH krve pod 7,30. Proto bylo snížení pH na 7,25 a méně zahrnuto do indikačních kritérií k hemodialýze (Barceloux a kol. 1999). Jak již bylo výše bylo zmíněno, prognostický význam závažnosti metabolické acidózy potvrdily i naše výsledky.

Pokud jsou známy podrobné biochemické údaje u intoxikovaných pacientů, lze k odhadu prognózy velmi přesně použít aniontový gap či osmolalitu séra (Hylander a Kjellstrand 1996, Brent a kol. 1999, Porter a kol. 2001). Retrospektivně se tato data získávají velmi obtížně, protože nejsou běžně měřena, počítána nebo zapisována do stručnějších propouštěcích zpráv. Pro malý počet položek jsme je nemohli při zpracování výsledků použít.

7.1.8 Následky intoxikací

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.

Normalizace koncentrace kreatininu v séru zvýšené nad horní hranici fyziologické normy představovala dobu kratší než jeden měsíc od požití EG u 38 % z 50 osob, u kterých se projevil nefrotoxický účinek EG.

Ze srovnání dat mezi skupinami pacientů s normalizací a s přetrváváním zvýšené koncentrace kreatininu v séru nad horní hranici fyziologické normy do jednoho měsíce od otravy EG vyplývá, že na rychlé úpravě se u první skupiny dospělých nepochybně

pozitivně podílela kombinace nízké požití dávky (u 9 osob byla v rozmezí 1–3 doušků po náhodné intoxikaci) s rychle zahájenou léčbou etanolem (12 pacientů bylo hospitalizováno do 12 hodin od nehody). Proto se u těchto 12 osob vyskytovala pouze mírná metabolická acidóza s $\text{pH} > 7,20$. U ostatních 6 dospělých s výraznější metabolickou acidózou s $\text{pH} < 7,20$ měla pravděpodobně rozhodující vliv okamžitě provedená hemodialýza, která odstranila nejen EG včetně jeho metabolitů, ale upravila příznivě pH krve. Koncentrace kreatininu v séru byla zvýšena jen maximálně o $20 \mu\text{mol/l}$ u většiny (u 14) těchto osob. Na závažnějším zvýšení této hodnoty se nejspíše podílela hypertenzní nemoc u ostatních pěti osob a předchozí poškození ledvin dokumentované u jednoho muže.

Pacienti ze druhé skupiny, u kterých se koncentrace kreatininu v séru do jednoho měsíce od otravy neupravila, požili významně vyšší dávku EG, měli významně vyšší plazmatickou koncentraci EG i koncentraci kreatininu v séru a významně nižší pH krve než pacienti z první skupiny. Pro tuto skupinu je charakteristické, že všichni dospělí vypili při sebevražedném pokusu nebo v ebrietě vysoké množství EG (100–1000 ml) a většinou byli přijati k hospitalizaci až za 12 a více hodin po požití EG. U některých z nich nebyly sice dávka nebo interval přesně specifikovány, ale vzhledem k tomu, že byli přijímáni do nemocnice v kómatu a se závažnou metabolickou acidózou ($\text{pH} 7,20$ a nižší), musel být objem EG vyšší než 100 ml a časový odstup delší než 12 hodin. Později zahájená léčba hemodialýzou nepochybně pozitivně ovlivnila přežití pacientů, ale již nemohla zabránit vzniku toxického renálního poškození. Během akutního renálního selhání bylo její použití nezbytné u všech intoxikovaných. Nicméně po propuštění z nemocnice museli být pro renální selhání hemodialýzou léčeni jen čtyři muži, nejdelší doba byla dva měsíce.

Dlouhodobě jsme sledovali 21 osob, z nichž u 13 osob se koncentrace kreatininu v séru normalizovala do půl roku, u tří osob za dobu v rozmezí osmi měsíců až dvou let od intoxikace.

Časový interval 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 (č. 2B, 8B) byla skutečná doba potřebná k úpravě jejich renálních funkcí mnohem kratší než výsledných 19 a 24 měsíců, protože mezi jejich dvěma posledními kontrolami byl celý rok. Případ muže č. 18B dokazuje, že alterované renální funkce se mohou rychle upravit dokonce i po opakované intoxikaci vysokým množstvím EG.

U další tří pacientů (případy č. 4B, 12B a 16B) je předpoklad, že jejich renální funkce se zcela upravily. U těchto osob však není známa přesná doba, protože všichni měli při posledním vyšetření v rozmezí 19–50 měsíců po otravě EG stále ještě mírně zvýšené koncentrace kreatininu v séru. Nicméně náš předpoklad je založen na tom, že tyto hodnoty vykazovaly po celou dobu nefrologického sledování výraznou tendenci k poklesu a při závěrečné kontrole byly již alterovány maximálně o $10 \mu\text{mol/l}$. U žádné osoby nebyl znám z anamnézy žádný údaj, který by mohl negativně ovlivnit velmi příznivý vývoj úpravy jejich ledvinných funkcí. U muže 4B byla proto pro očekávanou úpravu jeho zdravotního stavu nefrologická dispenzarizace zcela ukončena, u muže 12B přetrvávala jen polyurie vzhledem k vysokému příjmu tekutin a u muže 16B byla jen lékařem doporučena restrikce množství bílkovin ve stravě.

Na rozvoji nefrotoxicity po otravě EG se určitě podílelo i předchozí onemocnění ledvin nebo hypertenze, které byly uvedeny celkem u osmi osob. Přítomnost pyelonefritidy vysvětluje zvýšení koncentrace kreatininu v séru u ženy č. 26B a plastika ledvin v dětství pro blíže nespecifikované onemocnění u muže č. 23B. Hypertenze bývá často spojena

s renálním poškozením, mikroalbuminurie bývá nalézána dokonce až u jedné třetiny pacientů s esenciální hypertenzí. Proto lze předpokládat, že tyto osoby byly náchylnější k poškození ledvin po vypití EG.

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

Toxické působení metabolitů EG zhoršilo na sedm měsíců renální funkce muže č. 31B s chronickou renální insuficiencí na podkladě vaskulární nefrosklerózy. Po této době se ale opět stabilizovaly na hodnotách blízkých údajům před otravou.

Nejzávažnější poškození ledvin po otravě EG bylo popsáno u dvou nejstarších pacientů (případy č. 1B–70 let a 9B–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 (Massie a kol. 1993).

70letý muž (č. 1B) měl nejvíce zvýšenou koncentraci kreatininu v séru v akutní fázi otravy EG ze všech osob v celém našem souboru. Jeho závažné renální poškození bylo potvrzeno i nálezem hematurie a proteinurie. Dlouhodobá léčba analgetiky pro artrózu v jeho anamnéze v kombinaci s vyšším věkem pravděpodobně přispěla k nefrotoxickému účinku EG. Při příjmu do nemocnice u něj byla zjištěna hypertenze. I když se s ní pacient před intoxikací EG neléčil, mohla nepochybně negativně ovlivnit další vývoj jeho renálního poškození. Protože u něj za dobu 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.

Také u 66letého pacienta (č. 9B) si vysvětlujeme závažné poškození ledvin po otravě EG přítomností hypertenze v anamnéze a nejspíše i s chronickým abúzem alkoholu. Bohužel na ambulantní kontroly nedocházel muž zcela pravidelně, jeho koncentrace kreatininu v séru se zatím příliš nelepšila (poslední hodnota 160 $\mu\text{mol/l}$) a prognóza dalšího vývoje jeho renálních funkcí je zatím nejistá. Pacient je však sledován jen dva a půl roku. Je možné, že po delší době dojde i u něj k úpravě.

I přes přetrvávající ledvinné poškození při propuštění z nemocnice průměrně za 2–3 týdny od otravy EG a přes doporučené nefrologické sledování se celkem 11 z 50 osob k lékařům již nedostavilo. Jedna žena (č. 24B) přišla jenom jednou.

Vzhledem k pozitivnímu průběhu intoxikace u ostatních pacientů, a proto, že tito pacienti byli hospitalizováni po krátkou dobu a jejich průměrná koncentrace kreatininu v séru byla zvýšena nejvýše dvakrát, lze předpokládat, že se jejich renální funkce postupně také upravily k normě. V případě závažných klinických příznaků ledvinného poškození by se k lékařům pravděpodobně dostavili. Pochopitelně nelze zcela vyloučit, že byli léčeni na jiném oddělení nebo v jiném městě.

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.

Ojedinelé kazuistiky ambulantního sledování prezentované v literatuře tuto domněnku většinou potvrzují. Bez specifické léčby antidotem nebo hemodialýzou se upravilo v krátké době deseti dnů od intoxikace EG poškození ledvin charakterizované proteinurií 1,5 g/24 hod a elevací koncentrace kreatininu v séru, jejíž hodnota není v kazuistice uvedena (Rasic a kol. 1999). Dva měsíce byly dostatečné k úpravě renálních funkcí u 36leté ženy s plazmatickou koncentrací EG při příjmu 4,65 g/l a koncentrací

kreatininu v séru 292 $\mu\text{mol/l}$ (Bobbitt a kol. 1986). U 65leté ženy, která se intoxikovala neznámým množstvím EG, si 50 dní trvající oligurie sice vyžádala pravidelné opakování hemodialýz, ale k úpravě renálních funkcí došlo již za čtyři měsíce po otravě (Collins a kol. 1970).

Autoři krátkého konferenčního sdělení ve formě abstraktu se zabývali rozvojem chronického renálního onemocnění u 48 pacientů hospitalizovaných pro intoxikaci EG (Marraffa a kol. 2004). U 15 osob byla koncentrace kreatininu v séru zvýšena (hodnoty nejsou uvedeny), 23 % muselo být léčeno opakovaně hemodialýzou. Nejdélší doba potřebná k úpravě ledvinného poškození byla jen u dvou pacientů, a to šest měsíců, u ostatních byla kratší. Ve studii se však autoři nezabývali faktory, které tento interval ovlivňují.

Hylander a Kjellstrand (1996) sledovali renální funkce devíti osob po propuštění z nemocnice po dobu šesti měsíců. Průměrná koncentrace kreatininu v séru (244 $\mu\text{mol/l}$) při propuštění z nemocnice naměřená u těchto pacientů je srovnatelná s průměrnou koncentrací kreatininu v séru u našich 31 pacientů (221 $\mu\text{mol/l}$), kterým bylo doporučeno nefrologické sledování. U 6 švédských intoxikovaných došlo za půl roku k normalizaci kreatininu, u dvou osob byl i po této době mírně zvýšen (132 a 134 $\mu\text{mol/l}$). Pouze u jednoho muže (s hypertrofií prostaty a mírnou dilatací obou močovodů) bylo diagnostikováno chronické renální selhání (koncentrace kreatininu v séru 213 $\mu\text{mol/l}$).

Ojedinele byly prezentovány také kazuistiky, kdy byla doba potřebná k úpravě renálních funkcí po otravě EG delší než půl roku. V případě 45letého finského muže se jednalo o deset měsíců, jeho koncentrace kreatininu v séru při propuštění byla 319 $\mu\text{mol/l}$ (Linnanvuo-Laitinen a Huttunen 1986). Jacobsen a kol. (1984) publikovali ve své práci, že u pěti pacientů se zvýšené koncentrace kreatininu v séru nad horní hranici fyziologické normy upravily do jednoho roku od propuštění z nemocnice. Podobnou kazuistiku prezentovali Gutman a kol. (1970). U jejich dospělého pacienta poklesla koncentrace kreatininu v séru z 1232 na 114 $\mu\text{mol/l}$ až za osm měsíců po otravě EG. Jediným příznakem renálního poškození u tohoto pacienta v době za šestnáct měsíců byla tendence k hyperkalémii.

Z pozitivních výsledků dlouhodobého sledování osob po intoxikaci EG vyplývá, že použití běžné nefrologické klasifikace chronických onemocnění ledvin podle K/DOQI (National Kidney Foundation 2002, Levey a kol. 2005) není v těchto případech zcela vhodné. Hodnocení je totiž založeno na diagnostice chronického onemocnění ledvin již po třech měsících stejného nálezu závažnosti poklesu GF a albuminurie. Nebere v úvahu spontánní úpravou po delší době, tak charakteristickou právě pro toxickou etiologii.

U toxického poškození ledvin lze právě počítat s tím, že vlivem vysoké regenerační schopnosti ledvinného parenchymu se mohou renální funkce upravit i po několikaměsíčním odstupu od otravy EG. Reparační schopnost ledvin dospělých jedinců byla opakovaně dokumentována experimentálními a klinickými daty. Přesný mechanismus reparace a regenerace zůstává ale nejasný, nebude nejspíše u všech nefrotoxických látek stejný (McMurray a kol. 1978, Abouna a kol. 1983, Little 2006). U pacientů s akutním selháním ledvin mohou přispívat k reparaci poškozených tubulů pravděpodobně zejména lokální kmenové buňky (v tubulech nebo v renálním intersticiu). Sagrinati a kol. (2006) izolovali z dolního pólu Bowmanova pouzdra kmenové buňky, které byly schopny v modelu experimentálního akutního selhání ledvin velmi významně potencovat regeneraci poškozených tubulů.

Umístění kmenových buněk v ledvinách by mohlo vysvětlit rozdílnou prognózu poškození ledvin různými nefrotoxickými látkami. Na rozdíl od ledvinného poškození EG, některými těžkými kovy nebo paracetamolem, všechny tyto noxy působí primárně v oblasti proximálního tubulu, způsobuje orellanin (toxin z houby pavučinec plyšový) často ireverzibilní renální poškození, které si vyžádá doživotní hemodialyzační léčbu nebo transplantaci ledvin (Bednářová a kol. 1999). Lze předpokládat, že tato intoxikace postihuje právě i kmenové buňky v oblasti Bowmanova pouzdra, tj. potenciální zdroj pro nové buňky.

7.1.9 Prevence otrav

V posledních letech se do nemrznoucích kapalin jako náhrada EG používá v omezené míře také 1,2-propylénglykol (1,2-propandiol, PG). Důležité fyzikální vlastnosti (vodivost tepla a viskozitu) mají obě dvě látky srovnatelné. Výhodou PG je jeho nižší toxicita (LaKind a kol. 1999). Toxická dávka PG není stanovena. Pouze ojediněle byly popsány otravy po perorální intoxikaci s typickými příznaky: laktátovou acidózou, zvýšenou osmolalitou séra a depresí CNS (Brooks a Wallace 2002). Nefrotoxické působení PG v oblasti proximálních tubulů je sporné (Yorgin a kol. 1997). Nevýhodou je skutečnost, že PG je asi o 40 % dražší než EG. Není proto motivace výrobců automobilů ani majitelů vozů, aby používali bezpečnější kapalinu s PG (nejsou-li k tomu nuceni legislativou).

Řešení bohužel nenabízí ani laická osvěta. Zvýšení informovanosti veřejnosti a varování před závažnou toxicitou EG v novinách, v televizi a na internetu po náhodném požití EG, které vedlo k úmrtím osob, vyvolalo naopak vždy velkou vlnu sebevražedných pokusů velkým množstvím EG během několika následujících měsíců s vysokou mortalitou (zejména u psychicky nemocných osob). Stejnou zkušenost publikovali nezávisle na sobě toxikologové v různých zemích světa (Walton 1978, Hylander a Kjellstrand 1996, Porter a kol. 2001).

Návrhu přidávat do přípravků s obsahem EG nad 95 % emetikum (Walton 1978), podobně jako do přípravků s vysoce toxickým herbicidem paraquatem, se zatím ještě neujala žádná firma. Pravděpodobně by podobná přísada byla velice efektivní a zabránila by vstřebání toxické noxy.

8 Muchomůrka zelená

8.1.1 Souhrnná demografická a klinická data

Záliba ve sběru hub je v naší populaci vysoká. Počet intoxikací má své maximum zejména v podzimních měsících. Na kolísání množství případů v jednotlivých letech se podílely nejvíce aktuální klimatické podmínky.

V našem souboru převládali pacienti, kteří se *Am. ph.* nechtěně náhodně intoxikovali z houbového jídla. Kromě žampionů a holubinek byly udávány i jiné houby jako 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. Většinou se jednalo o opakování suicidia u lidí závislých na alkoholu nebo omamných látkách. 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 (případy č. 3, 8, 14).

U našich pacientů se rozvinuly s průměrnou latencí 12 hodin gastrointestinální příznaky otravy. Po 24–48 hodinách od požití se manifestovalo jaterní či ledvinné poškození u 50 % osob. Závažnost těchto klinických potíží odpovídala poruše příslušných sledovaných biochemických parametrů. Mortalita 5 % se pohybovala v rozmezí hodnot udávaných v současné světové literatuře (Enjalbert a kol. 2002).

8.1.2 Zhodnocení léčby

Až na ojedinělé výjimky v případě sebevražedných pokusů není skutečné množství požitě Am. ph. u našich pacientů známo. Kvantifikaci nelze očekávat ani od mikroskopického mykologického vyšetření spor, které je většinou v České republice snadno dostupné na rozdíl od metod používaných k detekci amatoxinů v biologickém materiálu (RIA, HPLC). Proto lze účinnost terapie hodnotit jen do určité míry a zejména porovnávat vývoj klinického stavu a laboratorních hodnot mezi pacienty s obdobnými nálezy.

Základem počáteční terapie jsou primární eliminační metody, tedy pokus o odstranění toxických látek, dokud ještě nejsou vstřebány do krve. Výplach žaludku se doporučuje jen tehdy, pokud nepředcházelo opakované zvracení. Podobně je indikováno projímadlo za podmínky, že se nevyskytovaly průjmy. Přesto byl výplach žaludku proveden u 26 našich pacientů. Pouze tři dospělí (č. 3, 8, 14) byli hospitalizováni v krátké době 5–12 hodin od intoxikace bez předcházejícího zvracení. U ostatních osob byl proveden zbytečně, v některých případech dokonce za tři dny od intoxikace (č. 21, 26).

Aktivní uhlí se podává vždy k absorpci amanitinů v masivních dávkách 1 g/kg tělesné hmotnosti každé čtyři hodiny. Jeho aplikace pravděpodobně přispěla k dobrému klinickému průběhu u většiny intoxikovaných (u 81 %). Jeden muž (č. 24) byl přijat až týden po otravě houbami s rozvinutým jaterním i ledvinným poškozením. V této době již použití aktivního uhlí nemělo význam.

Důležitou součástí léčby zaměřené na korekci dehydratace, rozvratu vnitřního prostředí a poruchy koagulace byla rychlá intenzivní terapie založená na i.v. podání tekutin s elektrolyty, čerstvé zmražené plazmy a vitamínu K.

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 (benzylpenicilinem, ceftazidimem). Nicméně u obou látek chybí jednoznačné důkazy účinnosti v klinické praxi. Jejich mechanismus účinku spočívá pravděpodobně v blokádě transportního systému, pomocí něhož amatoxiny vstupují do hepatocytů. Účinnost i.v. podaného benzylpenicilinu byla potvrzena v experimentech se psy, kde aplikace tohoto antibiotika po otravě zvířat subletální dávkou houby zabránila zvýšení aktivit aminotransferáz a poklesu koagulačních faktorů v krvi (Floersheim a kol. 1978). Ceftazidim, cefalosporin třetí generace, se prokázal být účinnějším ve studiích in vitro, ale in vivo nebyl jeho efekt testován (Hübscher a kol. 1986, Neftel a kol. 1988). Podobně jako většina zahraničních toxikologických informačních center doporučovalo TIS tuto léčbu v uvedených letech při nedostupnosti silibininu (Pelclová a kol. 2002). Benzylpenicilin byl použit u 76 % osob. Jeho vliv na průběh otrav v naší skupině osob

nelze zhodnotit, protože většina z nich byla léčena kombinací několika léčiv. U žádného pacienta nebyla zaznamenána alergická reakce jako nežádoucí účinek jeho podávání.

Všeobecně preferované antidotum prvé volby je v posledních letech silibinin. Největší retrospektivní analýza léčby 2 108 pacientů hospitalizovaných pro intoxikaci Am. ph. během 20 let v Evropě a Severní Americe (Enjalbert a kol. 2002) neprokázala pozitivní vliv β -laktamových antibiotik na průběh intoxikace. V této studii byla mortalita pacientů léčených pouze benzylopenicilinem (bez pacientů, kteří podstoupili transplantaci jater) 11,0 % na rozdíl od pacientů léčených pouze silibininem (mortalita 1,4 %) nebo NAC (6,7 %). Pacienti, léčení jen symptomaticky bez použití těchto léčiv, měli úmrtnost 43,5 %.

Pozitivní vliv silibininu na průběh intoxikace Am. ph. byl potvrzen i dalšími studii (Wellington a Jarvis 2001). Účinek silibininu je komplexní. Spočívá v kompetici s amanitiny o specifická vazebná místa na buněčné membráně, stabilizuje buněčnou membránu hepatocytů (zabraňuje elektrolytovému a osmotickému rozvratu vnitřního prostředí), má antioxidační vlastnosti (brání peroxidaci lipidů ve všech membránách). Významné je, že také stimuluje enzym RNA polymerázu II, čímž zvyšuje syntézu RNA, transkripci a v konečném důsledku syntézu strukturních i funkčních proteinů (Wellington a Jarvis 2001). Působí tedy zcela opačně než amatoxiny (Piqueras 1989).

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 intoxikace Am. ph. doporučoval jako lék volby asi od roku 2001, nebyl v žádném případě použit. Lékaři pravděpodobně volili raději podávání benzylopenicilinu dostupného v každé nemocnici.

Místo i.v. podání Legalonu SIL[®], obsahujícího čistý silibinin v množství 350 mg v jedné lahvičce (jednorázová dávka pro člověka s hmotností 70 kg) na den, byl v naší studii pětkrát použit perorální přípravek Legalon[®] s obsahem silymarinu (směsi flavonolignanů silibininu, izosilibininu, silydianinu a silychristinu) 70 nebo 140 mg v jedné kapsli (přesné zastoupení silibininu v této směsi není v přípravku upřesněno). Biologická dostupnost perorálně podané směsi je nižší než v případě i.v. přípravku, nedochází k vytvoření potřebné koncentrace silibininu v jaterních buňkách, a proto nemá podání této lékové formy klinický význam v akutní fázi intoxikace Am. ph. (Enjalbert a kol. 2002). V současné době je již Legalon SIL[®] volně dostupný přes lékárny pro každou nemocnici, což usnadňuje jeho použití.

Nejnovějším poznatkem je používání NAC jako léku druhé volby při otravě Am. ph. I když jeho účinnost i pravděpodobný mechanismus účinku (prekurzor glutathionu, antioxidant) byly v nedávné době již mnohými studiemi potvrzeny (Montanini a kol. 1999, Butera a kol. 2004), v letech 2000–2004 se ještě standardně nedoporučoval. 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.

Sekundární eliminační metody byly v devadesátých letech považovány za vysoce účinné metody k léčbě širokého spektra intoxikací včetně otravy Am. ph. (Mydlík a kol. 1993). Nicméně jiné studie dokázaly, že amatoxiny jsou detekovatelné v tělních tekutinách pouze v omezeném množství a v čase (Jaeger a kol. 1993). V krvi jsou amatoxiny přítomny ve významnějších koncentracích u většiny osob jen prvních 24 hodin,

s vrcholovou koncentrací mezi 8–12 hodinami od požití. Tento poznatek je klíčový pro použití mimotělních eliminačních metod k odstranění amatoxinů z krve intoxikovaných osob. Význam mimotělní eliminační metody po 12 hodině k odstranění toxinů od požití je tedy již sporný. Navíc jsou tyto metody drahé a představují další rizika a komplikace (především změny v krevním obrazu a trombocytopenii) pro intoxikovaného pacienta. Použití pouze HD je ovšem jednoznačně indikováno, pokud dojde k renálnímu selhání a pacient je anurický. V moči je koncentrace amatoxinů vyšší s nejvyšší koncentrací za 72 hodin po požití (Jaeger a kol. 1993).

V našem souboru pacientů byla navzdory uvedeným rozporuplným údajům hemoperfúze použita ve 39 % a hemodialýza v 15 % našich případů. Zřejmě ještě doznávaly optimistické názory z předchozích let, že uvedené metody mohou významně zvrátit průběh řady intoxikací včetně této.

Pozitivní přínos mohly mít obě dvě metody použité v kombinaci u dospělých pacientů č. 3 a 8, kteří byli hospitalizováni již do jedné hodiny od požití potenciálně letálního množství Am. ph. (po jedné celé plodnici). Oba muži podstoupili také výplach žaludku, dostali aktivní uhlí i „antidotum“. Vliv na asymptomatický průběh otravy byl proto pravděpodobně nejspíše komplexní s rychlou eliminací amatoxinů z organismu.

U dalších osmi dospělých osob (případy č. 1, 2, 5–7, 9, 10, 13) byla hemoperfúze provedena vždy do 48 hodin od požití Am. ph., ale její použití i efekt jsou v těchto případech sporné, protože u žádného tohoto pacienta nedošlo k elevaci aktivit jaterních aminotranferáz v séru ani před touto léčbou. Naopak hemoperfúze mohla přispět k rychlé úpravě abnormálně zvýšených jaterních hodnot u tří žen a jednoho muže (případy č. 18, 19, 22, 25), protože byla použita vždy do 24 hodin od požití Am. ph.

Hemodialýza byla indikována opakovaně u tří pacientů (č. 16, 24, 31) pro akutní renální selhání s anurií.

Překvapující je relativně časté použití forsírované diurézy (ve 27 % případů), i když již není delší dobu doporučována. Nemá totiž žádný efekt pro odstranění amatoxinů, které nejsou reabsorbovány v proximálním tubulu ani vylučovány tubulární sekrecí. U lékařů se pravděpodobně opět projevují obecné zažitě znalosti týkající se léčby všech otrav bez aplikace na konkrétní toxické noxy.

Jak je zřejmé, léčba těchto závažných intoxikací je komplexní a její celkové zhodnocení je obtížné vzhledem ke kombinaci jednotlivých terapeutických metod a také relativně nízkému počtu pacientů s mykologicky verifikovanou intoxikací.

8.1.3 Hepatotoxické a nefrotoxické účinky

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 51 %. Na rozdíl od zvýšené koncentrace kreatininu v séru nad 110 $\mu\text{mol/l}$, která byla zaznamenána jen u 9 osob, ale u 5 z nich se jednalo o následek dehydratace při úporném zvracení a průjmech. Pouze u čtyř osob (u dítěte č. 5 a dospělých č. 16, 30 a 31) je předpoklad primárního toxického působení amanitinů na ledviny.

Požité množství hub při intoxikaci Am. ph. ovlivňuje nejvíce rozvoj a závažnost projevů jaterního i ledvinného poškození. Přesný počet plodnic se však zjišťuje velmi obtížně. Jen u čtyř osob z našeho souboru byl tento údaj znám – jednalo se vždy

o pacienty, kteří se intoxikovali Am. ph. v sebevražedném pokusu, ale poté si svůj čin rozmysleli a sami se dostavili k lékaři. Pokud je Am. ph. přimíchána s jedlými houbami do uvařeného jídla, není již možné skutečné požití množství jedovaté houby zjistit.

Je zajímavé, že průměrný věk osob ve skupině osob, u kterých byly sledované laboratorní markery jaterního poškození po celou dobu hospitalizace zcela v normě, byl o devět let nižší než průměrný věk osob ve druhé skupině, i když statistické srovnání průměrného věku v obou skupinách nebylo významně odlišné. V první skupině navíc převažovali zdraví lidé bez jiných onemocnění, ve druhé skupině mohl být průběh otravy častěji ovlivněn přidruženými chorobami v anamnéze (hepatitida A, mononukleóza, hypertenze, diabetes mellitus, benigní hyperplazie prostaty). Vyšší věk a přidružená onemocnění mohou tedy zvyšovat pravděpodobnost rozvoje hepatotoxicity po otravě Am. ph. Pacienti z první skupiny osob byli hospitalizováni kratší dobu než pacienti z druhé skupiny osob.

V naší studii 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. K podobným výsledkům dospěla i předchozí studie TIS (Pelclová a Rakovcová 1993) na rozdíl od studie zahrnující široký soubor pacientů ze střední Evropy, která vztah mezi těmito faktory potvrzovala (Floersheim a kol. 1982).

Ultrasonografii dutiny břišní v akutním stadiu byla provedena u poloviny našich pacientů. U 8 z nich (všichni byly osoby s abúzem etanolu v anamnéze) odpovídal nález hepatomegalie a jaterní steatózy alkoholovému poškození jater. U ženy č. 26 byla prokázána aplazie levé ledviny s kompenzatorní hypertrofií pravé ledviny.

Biopsie jater, která byla provedena jen u jediné pacientky (č. 32), prokázala typický jaterní nález pro otravu Am. ph., tj. centrizonální nekrózy. U pacientů bez jaterního poškození nebylo její provedení indikováno, u ostatních osob představovala vysoké riziko krvácení při snížení protrombinového indexu a celkově závažném klinickém stavu.

8.1.4 Prognostické faktory

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.

V naší skupině zcela převládaly otravy dospělých pacientů a mortalita v této skupině byla velmi nízká (jen 3,4 %). Bohužel ze skupiny dětí přežily jen čtyři pacienti, kteří snědli pravděpodobně jen malé množství hub, uvařených v polévce. U všech proběhla jen mírná první fáze otravy (gastrointestinální potíže) a jiné klinické příznaky se nevyskytly. K úmrtí posledního dítěte (č. 5), které snědlo neznámou dávku, nejspíše přispěla velmi dlouhá latence mezi požitím houby a zahájením specifické léčby. Bohužel u holčičky nebyla čtyři dny intoxikace Am. ph. vůbec předpokládána, proto nedostala v době 24–48 hodin po požití houby žádná antidota. Rozvinuly se u ní velmi závažné příznaky intoxikace, kterým dítě pátý den po požití houby podlehl. Najít vhodného dětského dárce jater ve velmi krátké době bylo prakticky nemožné. Zároveň by bylo provedení operace vzhledem ke špatnému zdravotnímu stavu velice rizikové. Játra tohoto dítěte mohla být vnímavější k toxickým účinkům látek, protože bylo od narození sledováno pro nespecifické jaterní vrozené poškození (chronické zvýšení aktivity aminotransferáz v séru).

Četné studie dokumentovaly, že fatální průběh intoxikace Am. ph. koreluje pozitivně s dětským věkem, úmrtnost se u dětí pohybovala právě v rozmezí 20–50 % (Dluholucký a kol. 1980, Floersheim a kol. 1982, Rambousek a kol. 1993, Jaroš a kol. 1998). U dětí mladších deseti let je větší pravděpodobnost úmrtí, protože obvykle sní při menší váze stejné množství hub jako dospělý člověk, tj. větší množství hub (toxinů)/kg tělesné hmotnosti. Ojedinele již byly také publikovány články o úspěšných transplantacích jater v této věkové skupině (Araz a kol. 2006).

Pokud všechny výše uvedené léčebné postupy selžou nebo je pacient hospitalizován až s několikadenním odstupem po otravě s již rozvinutým hepatorenální selháním, bývá jedinou možností záchrany života akutní transplantace jater. O této operaci s určitým rizikem je třeba rozhodnout co nejdříve. Při pozdní indikaci již pacient této operace není schopen.

Starší kritéria používaná v minulosti k odhadu závažné prognózy zahrnovala snížení protrombinového indexu, zvýšení aktivity jaterních aminotransferáz v séru, zvýšení koncentrace bilirubinu v séru, krátká doba latence mezi požitím houby a prvními gastrointestinálními příznaky a mezi hospitalizací či léčbou (Floersheim a kol. 1982, Marugg a Reutter 1985, Pinson a kol. 1990, Bektas a kol. 1996, Beckurts a kol. 1997).

Indikačními kritérii transplantace jater se zabývala nedávno velmi rozsáhlá retrospektivní analýza průběhů intoxikací Am. ph. u 198 pacientů léčených v letech 1967–2002 v Německu (Ganzert a kol. 2005). Mortalita v této skupině pacientů byla 11,6 %. Nejvýznamnějšími laboratorními parametry závažné prognózy, a proto dvěma hlavními indikačními kritérii k transplantaci jater, se ukázaly být: pokles protrombinového indexu pod 25% a současně zvýšení koncentrace kreatininu v séru nad horní hranici fyziologické normy (110 $\mu\text{mol/l}$) třetí až desátý den po intoxikaci. Průměrná doba od prvního objevení tohoto „předpovědního“ průkazu do úmrtí pacientů byla 63 hodin (rozmezí 3–230 hodin). Zvýšení aktivity ALT v séru a koncentrace bilirubinu v séru byly méně důležité.

Oba dva tyto nejdůležitější faktory negativní prognózy, ale i ostatní laboratorní markery, byly výrazně alterovány i u výše zmíněného tříletého dítěte (č. 5), které následkem otravy Am. ph. zemřelo.

Přítomnost jen jednoho z indikujících faktorů transplantace jater – snížení protrombinového indexu pod 25 % (včetně 60–200násobně zvýšené aktivity AST, AST a koncentrace bilirubinu v séru), ale bez elevace koncentrace kreatininu v séru bylo zjištěno u dalších čtyř osob v našem souboru (případy č. 27–29, 32). Pouze u jednoho z nich (pacient č. 27) nebyly zjištěny žádné kontraindikace provedení operace a byl k dispozici orgán k transplantaci. Muž ale při komplikované operaci zemřel. V jeho případě se na od začátku velmi špatné prognóze podílelo i sněžení letálního množství houby (tři velké plodnice) v kombinaci s vysokou dávkou etanolu. I když byl u dalšího pacienta č. 29 klinický průběh intoxikace Am. ph. také velmi závažný, nebyla u něj vzhledem k abúzu alkoholu, drog a opakovaným suicidálním tendencím transplantace jater ani zvažována. Přes další velmi negativní faktory (současná intoxikace alkoholem, dvoudenní latence mezi otravou a léčbou) mohl být muž překvapivě již za tři týdny hospitalizace v uspokojivém zdravotním stavu propuštěn z nemocnice a do pěti měsíců se jeho zvýšené aktivity jaterních aminotransferáz zcela normalizovaly. Také u osob č. 28 a 32 nebyla transplantace jater provedena, přesto tito pacienti přežili bez následků. Pozitivně u obou dvou zapůsobila rychlá terapie během prvního dne. U muže č. 28 nelze zhodnotit celkové množství požitých hub, zamíchaných do těstovin. Množství mohlo být ale menší než u ženy č. 32, která si připravila smaženici. Její jaterní poškození bylo také závažnější, jak prokázal

ultrasonografický i histologický nález v akutní fázi. Žena navíc prodělala v mládí mononukleózu.

Uvedené kazuistiky pacientů, kteří se zcela uzdravili v rozporu s počátečním odhadem negativní prognózy, i když jim nebyla játra transplantována, nejsou zcela ojedinělé. Také Enjalbert a kol. (2002) zjistili, že se u mnoha osob, které byly původně indikovány k transplantaci, jejich jaterní funkce během čekání na transplantovaný orgán natolik zlepšily, že pacienti mohli být z čekací listiny opět vyškrtnuti. Příklad našich tří pacientů (č. 28, 29 a 32) potvrzuje správnost Ganzertových indikačních kritérií pro transplantaci jater, protože se zotavili, aniž by byla transplantace jater realizována. Nelze také vyloučit, že i čtvrtý pacient (č. 27) by přežil, kdyby nebyl býval byl operován.

8.1.5 Následky intoxikace

V naší práci nás nejvíce zajímala reverzibilita jaterního a ledvinného poškození po intoxikaci Am. ph. I když otravy touto houbou nejsou časté, poškození 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, tj. 71 % osob, kterým bylo při propuštění z nemocnice toto sledování doporučeno.

U všech 9 osob, které měly při propuštění z nemocnice zvýšenu aktivitu jaterních aminotransferáz, se jaterní poškození upravilo ad integrum. U 8 z nich, tj. v 89 % případů, k tomu došlo dokonce v krátké době do šesti měsíců od otravy Am. ph.

Naše sledování tedy potvrzuje původní myšlenku, že centrizonální jaterní léze se hojí nejen rychle, ale i pravděpodobně zcela bez následků. Rychlost normalizace zvýšených biochemických parametrů nezávisela na jejich maximální výši, na časových intervalech mezi intoxikací a prvním výskytem závažných potíží nebo léčbou, ani na věku pacienta. Abúzus alkoholu v anamnéze rovněž nebyl významným negativním faktorem.

U 55letého muže (č. 16) se jeho jaterní poškození se upravilo také do jednoho měsíce od otravy. Benigní hyperplazie prostaty však mohla u něj prodloužit dobu potřebnou k poklesu koncentrace kreatininu v séru na 9 měsíců.

Pozoruhodná je kazuistika 23letého muže (č. 29), u kterého se v akutní fázi rozvinulo nejzávažnější jaterní poškození ze všech našich pacientů. Mladý muž otravu přežil, dokonce již za šest měsíců po otravě měl jaterní testy v normě kromě zvýšení GMT přisuzované závislosti na alkoholu. Kreatinin v séru měl tento pacient i v akutním stadiu v mezích normy, což podporuje význam Ganzertových kritérií pro přežití.

U jednoho muže (č. 21) byla zaznamenaná doba potřebná k úpravě delší než půl roku. Pacient docházel na ambulantní vyšetření velmi nepravidelně. Protože byl po celou dobu sledování bez subjektivních potíží, lze předpokládat, že k normalizaci jeho alterovaných laboratorních parametrů funkce jater došlo již dříve než za zdokumentovaných 18 měsíců.

Jen u dvou pacientů ze čtyř, tj. v 50 % osob, 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 doba potřebná k úpravě parametrů funkce jater. Vliv benigní hyperplazie prostaty byl již popsán u muže č. 16. Nejdelší zaznamenaný časový interval k úpravě koncentrace kreatininu v séru byl u muže č. 30 a to celkem 29 měsíců. Vzhledem k tomu, že to byla jeho první kontrola po propuštění z nemocnice a že byl muž po celou dobu bez potíží, předpokládáme, že

k úpravě tohoto markeru došlo již dříve. Zvýšená aktivita AST i ALT v séru se u něj normalizovala velmi rychle během devítidenní hospitalizace.

Naopak u 69leté pacientky (č. 26) s agenezí jedné ledviny, s hypertenzí a s diabetem přetrvávalo renální poškození (koncentrace kreatininu v séru 137 $\mu\text{mol/l}$) 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.

Jedinou osobou v našem souboru, u níž přetrvává poškození ledvin i za čtyři roky od intoxikace, je pacientka č. 31. Nefrologové předpokládají, že bude již trvalé. Nutností je provádění hemodialýz třikrát týdně. Mikroskopická analýza spor nebyla u této ženy po týdenní latenci mezi pravděpodobnou otravou a hospitalizací již provedena. Žena při dotazech uvedla požití jídla z bedel. Není příliš pravděpodobná možnost intoxikace toxickými bedlami (bedla hnědočervená, bedla hnědovínová, bedla chřapáčová), které se také vyskytují na našem území, obsahují amatoxiny a mohou způsobovat faloidní typ houbové otravy. Jde však o malé houby odlišného vzhledu, které připomínají spíše špičku trávní. Nelze však v tomto případě vyloučit požití jiné nefrotoxické houby, u níž bývá poškození ledvin trvalé, zejména pavučince plyšového.

Pět osob, kterým bylo ambulantní sledování při propuštění z nemocnice doporučeno, se na další kontroly 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.

Naše výsledky rychlé úpravy jaterního poškození během krátké doby jsou ve shodě s ojedinělou studií na toto téma. Fantozzi a kol. (1986) publikovali, že u jejich první skupiny 6 pacientů, kteří byli propuštěni z nemocnice s průměrnými aktivitami AST zvýšenými dvojnásobně a ALT čtyřnásobně (podobně jako u našich osob), se všechny tyto hodnoty normalizovaly během dvou měsíců. U jejich druhé skupiny 8 osob, u které byly stejné biochemické parametry zvýšeny při propuštění pěti až patnáctinásobně, došlo za 12 měsíců jen k polovičnímu snížení této alterace. Autoři dále předpokládali, že během dalších měsíců se i tyto hodnoty upraví. Naopak Bartoloni a kol. (1985) uveřejnili, že relativně často (až u 12,5 % všech závažně intoxikovaných Am. ph.) může přecházet jaterní poškození do chronicity.

Tyto výsledky nebyly v průběhu času potvrzeny nebo vyvráceny žádnými jinými studiemi zaměřenými na toto téma. Všechny četné publikované kazuistiky nebo série kazuistik se zabývaly jen akutním průběhem otravy Am. ph., či prognostickými faktory nebo indikačními kritérii k transplantaci jater bez zaměření na následky otrav.

8.1.6 Prevence otrav

K nejčastější záměně Am. ph. dochází za žampion, méně často za jedlé holubinky, čirůvky nebo bedly. Am. ph. nemá specifický varovný zápach ani nápadnou chuť. Nejúčinnější a jedinou prevencí této smrtelně nebezpečné otravy je sbírat jen houby, které houbař výborně pozná, a při jakýchkoli pochybnostech o identitě houby pokrm nejíst. Samozřejmostí by mělo být vůbec nepodávat houbový pokrm malým dětem.

9 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 sněženým jídla z jedovaté houby. Případné 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.

Práce byla zaměřena na zhodnocení průběhu akutní intoxikace a dlouhodobých následků po požití vybraných látek s hepatotoxickými a nefrotoxickými účinky. Z širokého spektra toxických nox byly zvoleny muchomůrka zelená a etylénglykol. U obou nox je výhodné, že bývají požitý samostatně a že potvrzení otravy je v toxikologických a mykologických laboratořích běžně dostupné. Používá se mikroskopická identifikace spor muchomůrky zelené a stanovení plazmatické koncentrace etylénglykolu metodou vysokotlaké kapalinové chromatografie.

Ve studii bylo prokázáno, že otravy těmito látkami se vyskytují v České republice relativně často a že představují reálné smrtelné nebezpečí.

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 centronální buňky jsou sice obecně více citlivé vůči působení toxických látek, ale jejich poškození bývá prognosticky příznivé. Naproti tomu závažnou prognózu mívá 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 různými nefrotoxickými látkami by mohlo vysvětlit umístění kmenových buněk v ledvinách. Na rozdíl od prognosticky příznivého působení metabolitů etylénglykolu, 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.

V práci byl potvrzen původní předpoklad, že pokud dávka vybraných nox nebyla tak vysoká, aby byl býval průběh otravy perakutní s úmrtím během několika dní, došlo postupně k reparaci jaterního i ledvinného parenchymu. Rychlost úpravy renálního poškození po intoxikaci EG byla ovlivněna zejména požitou dávkou EG a dobou mezi požitím a zahájením léčby.

Vlivem vysoké regenerační schopnosti obou orgánů se upravila jejich funkce 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.

Přechod do chronicity byl velmi vzácný, významnou roli mohlo hrát v těchto případech zejména předchozí onemocnění jater a ledvin u osob ve vyšším věku.

10 Souhrn

1. Intoxikace hepatotoxickými a nefrotoxickými látkami v dotazech TIS

Byly získány původní údaje o výskytu intoxikací hepatotoxickými a nefrotoxickými látkami v dotazech TIS (Křenová a Pelclová 2003, 2004, 2005a, 2005d, 2006a).

Mezi nejčastější a nejzávažnější noxy způsobující život ohrožující intoxikace v České republice patří EG a Am. ph.

2. Průběh otravy po požití etylénglykolu

Osoby, které požily EG omylem záměnou za nealkoholický nápoj, vypily nízké dávky v rozpětí 30–100 ml (1–3 doušek). 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 (Křenová a kol. 2005a, Křenová a Pelclová 2007).

U osob, které požily EG úmyslně nebo záměnou za alkoholický nápoj, se množství EG (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. Plazmatická koncentrace EG nekorelovala s klinickými příznaky otravy (Křenová a kol. 2005a). Současné náhodné vypití EG s alkoholickými nápoji vedlo k mírnějším průběhům otravy (Křenová a Pelclová 2005b).

Zjistili jsme, 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.

3. Průběh otravy po požití muchomůrky zelené

V našem souboru převládali pacienti (85 %), kteří se Am. ph. nechtěně náhodně intoxikovali z houbového jídla. Tyto osoby se zpravidla dostavily do nemocnice v první fázi otravy (s gastrointestinálními potížemi) a základem terapie u nich byly primární eliminační metody.

Je zarážející, že obtížně stravitelným houbovým pokrmem byly krmeny i malé děti. Úmrtí malé holčičky je tragickým případem nehody, kdy malé dítě nebylo pod dostatečným dohledem dospělého člověka.

Pouze u 15 % osob byla Am. ph. použita cíleně v sebevražednému úmyslu. Převážně se jednalo pouze o demonstrativní pokusy. Pacienti se sami krátce po otravě dostavili do nemocnice, kde okamžitá dekontaminační léčba dokonce zabránila rozvoji všech klinických příznaků otravy.

4. Vývoj jaterního a ledvinného poškození během 1–4 týdnů po otravě

Přinesli jsme původní výsledky o vývoji funkce jater a ledvin během 1–4 týdnů po otravě, které dosud nebyly pro tyto noxy přehledově zpracovány (Křenová a kol. 2005b, 2006, Křenová a Pelclová 2006e).

Etylénglykol

Z celkového počtu 182 pacientů, kteří přežili akutní fázi intoxikace, se známka nefrotoxického poškození objevila u 50 osob (27 %).

U 19 z nich se zvýšená koncentrace kreatininu v séru upravila k normě do jednoho měsíce od otravy (u 8 dokonce do jednoho týdne, u 5 do dvou týdnů), u 31 osob byla i po této době stále zvýšena nad fyziologickou hranici.

Muchomůrka zelená

Ze 35 pacientů, kteří přežili akutní fázi intoxikace, bylo hepatotoxické poškození potvrzeno u 17 (49 %) osob. U 8 z nich se zvýšená aktivita ALT i AST upravila k normě do 1 měsíce od otravy (u jednoho muže do 2 týdnů).

Zvýšená koncentrace kreatininu v séru nad fyziologickou mez byla zaznamenána u 9 osob (26 %). U 5 z nich se jednalo pravděpodobně o následek dehydratace při úporném zvracení a průjmech, protože se tato hodnota upravila při rehydratační terapii velmi rychle do jednoho týdne od požití houby. U ostatních čtyř osob k normalizaci tohoto parametru během jednoho měsíce po otravě nedošlo.

5. Vývoj toxické léze

Cílené dlouhodobé sledování přineslo původní výsledky o vývoji intoxikací EG a Am. ph. (Křenová a Pelclová 2006d, 2006f)

Etylénglykol

Dlouhodobě jsme sledovali 21 osob, ze kterých se u 13 osob koncentrace kreatininu v séru normalizovala do půl roku, u tří osob za dobu v rozmezí osmi měsíců až dvou let od intoxikace, u dvou se za sledované období téměř normalizovala a u tří osob se její zvýšená hodnota během nefrologického sledování neupravila.

Muchomůrka zelená

U všech 12 sledovaných osob, které měly při propuštění z nemocnice zvýšenou aktivitu jaterních aminotransferáz, se jaterní poškození upravilo ad integrum.

U dvou pacientů ze čtyř, kterým bylo doporučeno nefrologické sledování, se jejich alterované laboratorní parametry funkce ledvin neupravily k normě ještě za 20 měsíců a za čtyři roky od otravy.

6. Faktory, které jsou pro zhojení toxické léze rozhodující

Byly získány nové informace o faktorech, které ovlivňují zhojení toxické léze.

Etylénglykol

Prognóza ledvinného poškození u všech osob po intoxikaci EG byla ovlivněna výší dávky (množství nad 150 ml bylo spojeno se závažnými příznaky otravy), časovým intervalem mezi vypitím tekutiny a zahájenou léčbou (doba do jedné hodiny nebyla spojena s žádnými příznaky intoxikace) a se závažností metabolické acidózy v akutní fázi intoxikace (pH < 7,20 bylo spojeno se závažnými příznaky otravy).

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

Kompletní úprava funkce ledvin u 89,6 % osob, které přežily akutní fázi otravy EG, nastala do 6 měsíců, u 2,7 % do 50 měsíců a u 1,7 % zatím nedošlo k úpravě při kontrole

za 43 měsíců od otravy. Hlavními příčinami delší rekonvalescence po otravě EG bylo nejzávažnější renální poškození v akutní fázi otravy u pacientů ve vysokém věku s hypertenzí nebo abúzem alkoholu v anamnéze. Celkem 6 % osob nebylo sledováno.

Muchomůrka zelená

Doba úpravy jaterních funkcí do jednoho měsíce od začátku intoxikace závisela zejména na závažnosti poklesu protrombinového indexu, na elevaci aktivity jaterních aminotransferáz v séru, na zvýšení koncentrace celkového bilirubinu v séru a u ledvinných funkcí na zvýšení koncentrace kreatininu v séru během hospitalizace.

Kompletní úprava funkce jater u osob, které přežily akutní fázi otravy Am. ph., nastala do 6 měsíců u 85,7 %, u jednoho pacienta (u 2,9 %) do 18 měsíců. Celkem 11,4 % osob nebylo sledováno.

Kompletní úprava funkce ledvin u osob, které přežily akutní fázi otravy Am. ph., nastala do 6 měsíců u 85,7 %, u 5,8 % později – do 9 měsíců u muže s benigní hyperplazií prostaty v anamnéze a do 29 měsíců u muže, u něhož se jednalo o první kontrolu po propuštění z nemocnice. Celkem 2,9 % osob nebylo sledováno. Jedna pacientka (2,9 %) s agenezí jedné ledviny, s hypertenzí a s diabetem zemřela za 20 měsíců po otravě, kdy u ní přetrvávalo renální poškození. U jedné ženy (2,9 %) přetrvává poškození ledvin i za čtyři roky od intoxikace. U této ženy nebyla mikroskopická analýza spor provedena, nelze proto v tomto případě vyloučit požití jiné nefrotoxické houby.

7. Doporučení pro terapii

Etylénglykol

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 (Křenová a Pelclová 2007).

Muchomůrka zelená:

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, pokračuje se podáváním specifických antidot (silibininu a N-acetylcysteinu) a další komplexní péči o pacienta.

V léčbě je třeba pokračovat, dokud mykologická analýza zbytků hub či jídla, zvratků nebo stolice nevyloučí tuto otravu.

Na omezeném počtu pacientů z České republiky nebylo možno posoudit efekt jednotlivých antidot. Současné literární údaje dokumentují, že je třeba upustit od aplikace benzylopenicilinu 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.

11 Summary

1. Introduction

A large number of chemical and biological agents can lead to hepatic or renal injury. Household poisonings represent today the more frequent cause of acute hepatic or renal injury. Poisoning may result from accidental or suicidal intake of a chemical or a pharmaceutical product, from inhalation of a solvent or from ingestion of natural toxins (mushrooms).

2. Objective

Exposures to hepatotoxic and nephrotoxic substances are potentially serious and represent an important part of the calls to the Czech Toxicological Information Centre. The aim of our study was to evaluate the severity of hepatic and kidney damage retrospectively with a focus on their reversibility, and to analyse the prognostic factors following *Amanita phalloides* (mainly hepatotoxic agent) and ethylene glycol (nephrotoxic liquid).

3. Methods

Data concerning the clinical course of patients with *Amanita phalloides* (Am. ph.) and ethylene glycol (EG) poisoning reported to the Czech Toxicological Information Centre and from toxicological laboratories between 2000 and 2004 were analysed. 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. Follow-up evaluation was indicated at the time of discharge if hepatic or renal functions remained abnormal. The patients were asked to report to internal (hepatology and nephrology) units as out-patients. Liver or kidney conditions were evaluated by measuring serum transaminases and creatinine levels.

4. Results

Ethylene glycol

Medical records of 206 cases of EG intoxication were analyzed.

Twenty-four children met the inclusion criteria. Their lowest dose of EG was one swallow, the highest amount was about 30 ml (2-3 swallows). Seven children received the antidote ethanol as first aid; a further eight patients were treated with ethanol in hospital. No child was treated with HD. Ten children developed only mild metabolic acidosis and three mild central nervous depression.

Sixty-one % of adults ingested unintentionally EG, 24% attempted suicide with EG and in 15% the reason was unknown but very probably their ingestion was also intentional. The patients who committed suicide attempts with EG ingested significantly higher dose of EG (mean 339 ml) and the latency from ingestion to hospitalisation was longer (mean 10.0 hours) than patients who drank EG by mistake (dose – mean 67ml, latency – mean 4.6 hours). Significant differences were also found in maximal serum EG level (2.37 versus 0.51 g/l), in maximal serum creatinine level (390 versus 100 $\mu\text{mol/l}$), in blood pH (7.15 versus 7.31) and length of hospitalisation (14.0 versus 7.7 days).

Twenty-four adults (18 males, 6 females) died due to EG intoxication. All those patients developed severe metabolic acidosis (mean pH 6.81) and their mean serum EG level was 2.77 g/l. The most common immediate cause of death was cardiopulmonary or metabolic failure.

Fifty patients who survived intoxication with EG developed signs of nephrotoxicity (serum creatinine level $>110 \mu\text{mol/l}$). In 19 patients renal function normalized up to one month following the intoxication. Total 21 subjects were followed-up as out-patients.

In 13 patients the renal function completely recovered during six 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, they were without any symptoms and their follow-up finished. In three patients the renal damage persisted, serum creatinine level $138\text{--}200 \mu\text{mol/l}$, 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.

Amanita phalloides

Five of the 37 case-patients intoxicated with Am. ph. were children (1, 3, 8, 9 and 9 years old), and 32 adults (17 women and 15 men; the mean age was 42 years).

The mean interval from ingestion to the onset of gastrointestinal symptoms was 12 hours and the mean interval from ingestion to the hospitalisation was 27 hours. Therapy was based on multiple dose activated charcoal (82%), antidotes (70% benzylpenicillin, 3% N-acetylcysteine) and extracorporeal elimination methods (68%). The following findings emerged: vomiting (76%), diarrhoea (62%), hepatic (24%) and renal failure (18%). Two patients died on the fifth day after mushroom poisoning. Serum alanine aminotransferase (ALT) as well as serum aspartate aminotransferase (AST) level peaked 2 to 6 days after mushroom consumption (the mean peak ALT level was $47.90 \mu\text{kat/l}$, the mean peak AST level was $42.70 \mu\text{kat/l}$). The mean peak serum total bilirubin was $37.8 \mu\text{mol/l}$. The PI decreased to mean value of 54.6 %. The mean peak serum creatinine level was $192 \mu\text{mol/l}$.

The mean minimum prothrombin index (the mean peak serum transaminases, bilirubin, creatinine levels and length of hospitalisation) in adults who did not recover by the time of discharge significantly differed to that in patients who recovered. No significant differences were found in the time delay between ingestion and first gastrointestinal symptoms, and in the time delay between ingestion and hospitalisation in both groups.

Seventeen patients were discharged with persistent hepatic damage, four patients with persistent renal damage. Five patients did not comply in follow-up.

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 serum creatinine levels normalized up to 9 and 29 months following intoxication. One patient with solitary kidney died due to persistent renal damage (serum creatinine $137 \mu\text{mol/l}$) 19 months after discharge. In one woman renal damage persisted, with the necessity of haemodialysis (serum creatinine $378 \mu\text{mol/l}$) three times per week, continuing even four years after intoxication. The microscopic spore analysis was not performed in this case. It cannot be excluded, therefore, that she could have co-ingested other nephrotoxic mushrooms (*Cortinarius orellanus*).

5. Discussion

Ethylene glycol

Our analysis of the outcome and the treatment of patients with EG intoxication is the largest study yet performed in the Czech Republic.

No course of children intoxication had serious symptoms, even without the use of hemodialysis. Ethanol as first aid did not cause dangerous side effects. At least in the European environment, with rapid access to the hospital, ethanol represents no risk of adverse effects even though in children.

Adult men are the most endangered population probably due to better accessibility to EG containing products to them. In adults who ingested EG by mistake a significantly lower dose was ingested and significantly shorter time-interval was observed than in other patients. The doses up to 30 ml (1 swallow) were connected with almost no signs of intoxication even in patients who were not treated with ethanol. In patients with unintentional ingestion, who did not intend to drink an alcoholic beverage, therapy with ethanol alone seems sufficient. In any event, all such patients should be hospitalized for 24 hours at a minimum, especially those with pre-existing renal damage. Hemodialysis should be reserved only for patients in whom the indication criteria are clearly met.

Our results indicated that renal function impairment was reversible *ad integrum* almost in all patients. Recovery of kidney function following EG intoxication is influenced by the dose ingested (serum EG level), time delay between EG ingestion and admission to the hospital, and history of renal disease in older patients.

Amanita phalloides

All presented poisonings were very probably due to ingestion of *Am. ph.* Our overall mortality of 5% is close to the range recently described in the literature.

The early interruption of enterohepatic circulation by gastric and intestinal lavage and multiple doses of activated charcoal probably contributed to the favourable outcome of most of our patients. Benzylpenicillin was the drug most used in our patients. Unfortunately, as silibinin was not available in the Czech Republic, it was not used. N-acetylcysteine was only given in one patient, as the poison centre has only been recommending it in the last two years. The amount of mushroom ingested was unknown in all cases; it could certainly have influenced the course of intoxication.

Our statistical results confirmed that prognosis and early hepatic or renal recovery by the time of discharge depended mostly on the decrease in prothrombin index and on the increase of serum transaminases, bilirubin and creatinine levels. Influence of the time latencies between intoxication and first symptoms, or between intoxication and treatment, was not confirmed.

Our follow-up analysis demonstrated that hepatic function impairment was reversible *ad integrum* in all patients, who survived the acute phase. One patient died probably due to concurrent kidney aplasia within 19 months. Severe renal failure due to *Am. ph.* was observed in one of our case-patients. As it persisted four years after intoxication, the renal damage will probably be irreversible. The main reason might be the long, 5-day latency between intoxication and treatment.

6. Conclusions

Hepatic or renal function impairment was reversible in almost all patients intoxicated with *Am. ph.* or EG usually up to 6 months following intoxication. The irreversible damage was observed very rare. Incomplete recovery was mainly associated with the history of hypertension and hepatic or renal disease in older patients.

12 Použitá literatura

Abouna GM, Al-Adnani MS, Kremer GD, Kumar SA, Daddah SK, Kusma G: Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation into non-diabetic recipients. *Lancet* 1983, 2, 1274–1276.

Ammar KA, Heckerling PS: Ethylene glycol poisoning with a normal anion gap caused by concurrent ethanol ingestion: importance of the osmolar gap. *Am J Kid Dis* 1996, 27(1), 130–133.

Anonymus. Possible death from drinking ethylene glycol („Prestone“), *JAMA* 1930, 94, 1940.

Araz C, Karaaslan P, Esen A, Zeyneloglu P, Candan S, Torgay A, Haberal M: Successful treatment of a child with fulminant liver failure and coma due to *Amanita phalloides* poisoning using urgent liver transplantation. *Transplant Proc* 2006, 38, 596–597.

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. *Hepatogastroenterology* 1985, 32, 229–231.

Baud FJ, Bismuth C, Garnier R, Galliot M, Astier A, Maistre G, Soffer M: 4-methylpyrazole may be an alternative to ethanol therapy for ethylene glycol intoxication in man. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986–87, 24(6), 463–483.

Baud FJ, Galliot M, Aster A, Vu Bien D, Garnier R, Likforman J, Bismuth CH: Treatment of ethylene glycol poisoning with intravenous 4-methylpyrazole. *N Eng J Med* 1988, 319(2), 97–100.

Beckurts KTE, Hölscher AH, Heidecke CD, Zilker TR, Natrath W, Siewert JR: The place of liver transplantation in the treatment of acute liver failure caused by *Amanita phalloides* poisoning. *Dtsch Med Wschr* 1997, 122, 351–355.

Bednářová V, Bodláková B, Pelclová D, Sulková S: Intoxikace houbou pavučinec plyšový *Cortinarius orellanus*. Kazuistika tří pacientů. *Čas Lék Česk* 1999, 138 (4), 119–121.

Bektas H, Schlitt HJ, Böker K, Brunkhorst R, Oldhafer KJ, Pichlmayr R: Indications for liver transplantation in severe *Amanita phalloides* mushroom poisoning. *Chirurg* 1996, 67, 996–1001.

Bencko V, Cikrt M, Lener J: *Toxické kovy v pracovním a životním prostředí*. Avicenum, Praha 1984, 264.

Berman LB, Schreiner GE, Feys J: The nephrotoxic lesion of ethylene glycol. *Ann Intern Med* 1957, 46(3), 611–619.

Berning CK, Griffith JF, Wild JE: Research on the effectiveness of denatonium benzoate as a deterrent to liquid detergent ingestion by children. *Fund Appl Toxicol* 1982, 2, 44–48.

Blakeley KR, Rinner SE, Knochel JP: Survival of ethylene glycol poisoning with profound acidemia. *N Eng J Med* 1993, 328(7), 515–516.

Bobbitt WH, Williams RM, Freed CR: Severe ethylene glycol intoxication with multisystem failure. *West J Med* 1986, 144(2), 225–228.

- Bonnet MS, Basson PW: The toxicology of *Amanita phalloides*. *Homeopathy* 2002, 91, 249–254.
- Brent J, McMartin K, Phillips, Aaron C, Kulig K: Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. *N Eng J Med* 1999, 340, 832–838.
- Brent J: Current management of ethylene glycol poisoning. *Drugs* 2001, 61(7), 979–988.
- Brodanová M: *Toxické poškození jater*. Aventis, Praha 2001, 51.
- Brooks DE, Wallace KL: Acute propylene glycol ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002, 40(4), 513–516.
- Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, Post AB, Gramlich T, Henderson JM, Younossi ZM: Mushroom poisoning—from diarrhoea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001, 96(11), 3195–3198.
- 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.
- Collins JM, Hennes DM, Holzgang CR, Gourley RT, Porter GA: Recovery after prolonged oliguria due to ethylene glycol intoxication. *Arch Intern Med* 1970, 125, 1059–1062.
- Cox RD, Phillips WJ: Ethylene glycol toxicity. *Mil Med* 2004, 169(8), 660–663.
- Curtin L, Kraner J, Wine H: Complete recovery after massive ethylene glycol ingestion. *Arch Intern Med* 1992, 152, 1311–1313.
- DaRoza R, Hennig RJ, Sunshine I, Sutheimer C: Acute ethylene glycol poisoning. *Crit Care Med* 1984; 12(11): 1003–1005.
- Davis DP, Bramwell KJ, Hamilton SR, Williams SR: Ethylene glycol poisoning: Case report of a record-high level and a review. *J Emerg Med* 1997, 15(5), 653–667.
- 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.
- Detaille T, Wallemacq P, Clément de Cléty S, Vanbinst R, Dembour G, Hantson P: Fomepizole alone for severe infant ethylene glycol poisoning. *Pediatr Crit Care Med* 2004, 5(5), 490.
- Dieperink H: Identification of groups at risk for renal diseases (including nephrotoxicity). *Toxicol Lett* 1989, 46, 257–268.
- Dluholucký S, Rajčanová V, Timová S, Bielik E, Gregová E: Naše zkušenosti s léčbou otráv muchotrávkou zelenou – *Amanita phalloides* – u dětí. *Čs Pediatr* 1980, 35(5-6), 276–280.
- Eknoyan MD: Renal toxicity. In: Clinical management of poisoning and drug overdose (Haddad L, Shannon M, Winchester J), 3rd ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia 1998, 188–207.

Enjalbert F, Cassanas G, Salhi SL, Guinchard C, Chaumont JP: Distribution of the amatoxins and phallotoxins in *Amanita phalloides*. Influence of the tissues and the collection site. *C R Acad SCI III* 1999, 322(10), 855–62.

Enjalbert F, Rapior S, Nouguiet-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.

Flammer R, Horak E: Giftpilze, Pilzgifte. Basel: Schwabe & Co.AG; 2. vydání, 2003, 204 stran.

Floersheim GL, Eberhard M, Tschumi P, Duckert F: Effects of penicilin and silymarin on liver enzymes and blood clotting factors in dogs given a boiled preparation of *Amanita phalloides*. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978, 46, 455–462

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.

Fowler BA: Mechanisms of kidney cell injury from metals. *Environ Health Perspect* 1993, 100, 57-63.

Friedman EA, Greenberg JB, Merrill JP: Consequences of ethylene glycol poisoning. Report of four cases and review of the literature. *Am J Med* 1962, 32, 891–902.

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.

Gerylobová A, Holčík J: Základy statistické metodologie v lékařském výzkumu. Avicenum, Praha 1985, 132–142.

Godolphin W, Meagher EP, Sanders HD, Frohlich J: Unusual calcium oxalate crystals in ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1980, 16(4), 479–486.

Goldsher M, Berger OS: Antifreeze poisoning during the October 1973 War in the Modele-East: Case reports. *Mil Med* 1979, 144, 314–315.

Goldstein RS, Schnellmann RG: Toxic responses of the kidney. In: Casarett & Doull's toxicology, the basis science of poisons (Klaassen CD), 5th ed., R. R. Donnelly & Sons company, USA 1996, 417–443.

Goodman ZD: Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2002, 6, 381–397.

Greenberger NJ, Robinson WL, Isselbacher KJ: Toxic hepatitis after the ingestion of phosphorus with subsequent recovery. *Gastroenterology* 1964, 47, 179–183.

Gutman RA, Hamon CB, Strike GE: Recovery after prolonged oliguria. *Arch Intern Med* 1970, 126, 914–915.

- Haggerty RJ: Toxic hazards deaths from permanent antifreeze ingestion. *N Eng J Med* 1959, 261, 1296–1297.
- Hansen SR, Janssen C, Beasley V: Denatonium benzoate as a deterrent to ingestion of toxic substances: toxicity and efficacy. *Vet Hum Toxicol* 1993, 35(3), 234–236.
- Hantson P, Vanbinst R, Mahieu P: Determination of ethylene glycol tissue content after fatal oral poisoning and pathologic findings. *Am J Foren Med Pathol* 2002, 23(2), 159–161.
- Harry P, Jobard E, Briand M, Caubet A, Turcant A: Ethylene glycol poisoning in a child treated with 4-methylpyrazole. *Pediatrics* 1998; 102(3): 1–3.
- Hess R, Bartels MJ, Pottenger LH: Ethylene glycol: an estimate of tolerable exposure based on a review of animal and human data. *Archiv Toxicol* 2004, 78, 671–680.
- Hewlett TP, McMartin KE: Ethylene glycol poisoning. The value of glycolic acid determinations for diagnosis and treatment. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986, 24(5), 389–402.
- Himmelmann A, Mang G, Schnorf-Huber S: Lethal ingestion of stored *Amanita phalloides* mushrooms. *Swiss Med Wkly* 2001, 131, 616–617.
- Hovda KE, Heyerdahl F, Froyshow S, Jacobsen D: Fomepizole or ethanol in ethylene glycol poisoning: discussion of aspects in a female patient admitted extremely frequently. *J Toxicol Clin Toxicol* 2006, 44(4), 480–481.
- Hübscher U, Do Huynh U, Hässig M, Neftel KA: Effects of β -lactams on DNA replication. *Cell Biol Toxicol* 1986, 2(4), 541–547.
- Hylander B, Kjellstrand CM: Prognostic factors and treatment of severe ethylene glycol intoxication. *Inten Care Med* 1996, 22(6), 546–52.
- Hyman J, Zimmerman MD: Chemical hepatic injury. In: *Clinical management of poisoning and drug overdose* (Haddad, L., Shannon, M., Winchester, J.), 3rd ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia 1998, 149–175.
- Choudhury D, Ahmed Z: Drug-induced nephrotoxicity. *Med Clin North Amer* 1997, 81(3), 705–717.
- Introna F, Smilek JE: Antifreeze (ethylene glycol) intoxication in Baltimore. Report of six cases. *Acta Morphol Hung* 1989, 37(3-4), 245–263.
- Jacobsen D, Akesson I, Shefter E: Urinary calcium oxalate monohydrate crystals in ethylene glycol poisoning. *Scand J Clin Lab Incest* 1982, 42, 231–4.
- Jacobsen D: Ethylene glycol and other glycols. In: *Critical care toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient* (Brent J, Philips SD, Wallace KL, Donova JW, Burkhart KK), Elsevier Mosby, USA 2005, 870.
- Jacobsen D, Hewlett TP, Webb R, Brown ST, Ordinario AT, McMartin KE: Ethylene glycol intoxication: evaluation of kinetice and crystalluria. *Am J Med* 1988, 84, 145–152.
- Jacobsen D, McMartin KE: Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997, 35, 127–143.
- Jacobsen D, Ovrubo S, Ostborg J, Sejersted OM: Glycolate cause the acidosis in etylene glycol poisoning and is effectively removed by haemodialysis. *Acta Med Scand* 1984, 216, 409-416.

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.

Jaffery JB, Aggarwal A, Ades PA, Weise WJ: A long sweet sleep with sour consequences. *Lancet* 2001, 358, 1236.

Jaroš F, Šimurka P, Ehsanová M: Incidencia, súčasná liečba a prognóza otráv hubami u detí a dospelých. *Čs Pediatr* 1998, 53 (2), 90–93.

Johnson B, Meggs WJ, Bentzel CJ: Emergency department haemodialysis in a case of severe ethylene glycol poisoning. *Annals Emerg Med* 1999, 33(1), 108–110.

Jones DV, Work CE: Volume of a swallow. *Am J Dis Child* 1961, 102, 427.

Kajzr J, Kvasnička J, Pleskot M, Štetina J: Současná intoxikace Fridexem a alkoholem-šťěstí v nešťěstí?, *Urg med* 2001, 3, 30–31.

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.

Klán J, Baudišová D: Toxicita muchomůrky zelené v octovém nálevu. *Čes Mykol* 1990, 44(4), 225–227.

Klán J, Baudišová D: Toxiny muchomůrky zelené v sušených plodnicích. *Čas Lék Česk* 1993, 132(15), 468–9.

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

Křenová M, Pelclová D: Potential hepatotoxic and nephrotoxic substances reported to the Czech Toxicological Information Centre in past 3 years. *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* 2005a, 60(17), 33–36.

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

Křenová M, Pelclová D: Fatal poisoning with ibuprofen. *J Toxicol Clin Toxicol* 2005c, 43(5), 537.

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

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

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

Křenová M, Pelclová D: Ethylene glycol poisoning: A 5-year European toxicological information centres survey. *J Toxicol Clin Toxicol* 2006c, 44(4), 530–531.

Křenová M., Pelclová D.: Analysis of the renal damage following ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2006d, 44(4), 565–566.

Křenová M, Pelclová D: Analysis of the ethylene glycol poisoning: A 5-year study in the Czech Republic. *J Toxicol Clin Toxicol* 2006e, 44(5), 702–703.

Křenová M, Pelclová D: Renální poškození jako následek intoxikace etylénglykolem. *Aktuality v nefrologii* 2006f, 12(1), 24.

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

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

Křenová M, Pelclová D, Navrátil T, Merta M: Experiences of the Czech Toxicological Information Centre with ethylene glycol poisoning. *Biomed Pap* 2005b, 149(1), 64.

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.

Křenová M, Pelclová D, Rakovcová H: Intoxication in children and their prevention (1997–2002). *Abstract Book, 7th World Conference on Injury Prevention and Safety Promotion, Vídeň, 6.-9.6.2004*, 390.

LaKind JS, McKenna EA, Hubner RP, Tardiff RG: A review of the komparative mammalian toxicity of ethylene glycol and propylene glycol. *Crit Rev Toxicol* 1999, 29(4), 331–365.

Lamminpaa A: Acute alcohol intoxication among children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1994, 153(12), 868–872.

Lee WM: Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003, 349, 474–485.

Leon M, Graeber C: Absence of high anion gap metabolit acidosis in severe ethylene glycol poisoning. A potential effect of simultaneous lithium carbonate ingestion. *Am J Kid Dis* 1994, 23(2), 313–316.

Leth PM, Gregersen M: Ethylene glycol poisoning. *Foren Science Inter* 2005, 155, 179–184.

Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G: Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving global outcomes. *Kid Inter* 2005, 67, 2089–2100.

Linnanvuol-Laitinen M, Huttunen K: Ethylene glycol intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986, 24(2), 167–174.

Litovitz TL, Klein-Schwarz W, Dyer KS, Shannon M, Lee S, Powers M: 1997 Annual report of the American Association of Poison Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 1998, 16, 443–497.

Little MH: Regrow or repair: potential regenerative therapies for the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17, 2390–2401.

Marruffa JM, Stork CM, Cantor R: Risk for long-term nephrotoxicity after ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004, 42(5), 25.

Marugg D, Reutter FW: Amanita phalloides poisoning--current therapeutic measures and clinical course, Schweiz Rundsch Med Prax 1985, 74(37), 972–82.

Massie BM, Sokolov M, Pallay G: Systémová hypertenze. In: Tierney LM a kol: Diagnóza a léčba, Appleton a Lange, Norwalk, Connecticut, USA, 1993, 305-322.

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

Mathew TH: Drug-induced renal disease. Med J Austr 1992, 156, 724–728.

McDonald SF: Poisoning from drinking glycol ethylene. Med J Austr 1947, 1, 204–205.

McMurray SD, Luft FC, Maxwell DR, Hamburger RJ, Fitty D, Szwed JJ, Lavelle KJ, Kleit SA: Prevailing patterns and predictor variables in patients with acute tubular necrosis. Arch Intern Med 1978, 138, 950–955.

Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ: Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. Inten Care Med 2005, 31, 189–195.

Meloun M, Militký J, Forina M: Linear regression models. Chemometrics for Analytical Chemistry, PC-Aided Regression and Related Methods, Ellis Horwood: Manchester 1992, 1–175.

Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů ve znění desáté revize MKN-10, Praha, 1999, 741.

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.

Moriarty RW, McDonald RH: The spectrum of ethylene glycol poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1974, 7, 583–596.

Moslen MT: Toxic responses of the liver. In: Casarett & Doull's toxicology, the basis science of poisons (Klaassen CD), 5th ed., R. R. Donnelly & Sons company, USA 1996, 403–417.

Mullins ME, Horowitz ZB: Was it necessary to add Bitrex (denatonium benzoate) to automotive products? Vet Hum Toxicol 2004, 46(3), 150–152.

Mydlík M, Derzsiová K, Mizla P, Beňo P: Použití hemoperfúze při otrave hubami: Klinický rozbor 58 chorých. Čas Lék Čes 1993, 132(15), 464–467.

National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002 Feb, 39(1), S1–266

Neftel KA, Keusch G, Cottagnoud P, Widmer U, Hany M, Gautschi K, Joos B, Walt H: Sind Cephalosporine bei der Intoxikation mit Knollenblätterpilz mehr wirksam als Penicillin-G? Schweiz Med Wochenschr 1988, 118(2), 49–51.

Niederstadt C, Lerche L, Steinhoff J: Proteinuria in ethylene glycol – induced acute renal failure. Nephron 1996, 73, 316–317.

- Nilsson H, Ekberg O, Olsson R, Kjellin O, Hindfelt B: Quantitative assessment of swallowing in healthy adults. *Dysphagia* 1996, 11, 110–116.
- Pachl J, Zábrodský V, Kyncl V, Pokorný J, Nevorál J, Zítková M, Zeman V: Těžká intoxikace etylénglykolem u tříletého dítěte. *Čs Pediatr* 1981, 36(12), 707–710.
- Paller MS: Drug-induced nephropathies. *Med Clin North Amer.* 1990,74(4),909–917.
- Pelclová D, Filipová J, Neuwirthová H, Cikrt M: Nejčastější otravy a jejich terapie. *Repetitorium. Galén, Praha* 2000, 96.
- Pelclová D, Lebedová J, Fenclová Z, Lukáš E: Nemoci z povolání a intoxikace. *Karolinum, Praha* 2002,207.
- Pelclová D, Lukáš E, Urban P, Preiss J, Ryšavá R, Lehenhart P, Okrouhlík B, Fenclová Z, Lebedová J, Stejskalová A, Ridzon P: Mercury intoxication from skin ointment containing mercuric ammonium chloride. *Int Arch Occup Environ Health* 2002, 75(1), 54–59.
- Pelclová D, Rakovcová H: Intoxikace houbou *Amanita phalloides* v dotazech Toxikologického informačního střediska v Praze. *Čas Lék Čes* 1993, 132, 470–473.
- Pessayre D, Mansouri A, Haouzi D, Fromenty B: Hepatotoxicity due to mitochondrial dysfunction. *Cell Biolog Toxicol* 1999, 15, 367–373.
- Pestaner JP, Ishak KG, Mullick FG, Centeno JA: Ferrous sulphate toxicity: A review of autopsy findings. *Biol Trace Element Research* 1999, 69, 191–198.
- 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.
- Pinson CW, Daya MR, Banner KG, Bortin RL, Norton RL, Deveney KE, Ascher NL, Roberts JP, Lake JR, Kurkchubasche AG, Ragsdale JW: Liver transplantation for severe *Amanta phalloides* mushroom poisoning. *Am J Surg* 1990, 159, 493–499.
- Piqueras J: Hepatotoxic mushroom poisoning: diagnosis and management. *Mycopathologia* 1989, 105, 99–110.
- Pons CA, Custer RP: Acute ethylene glycol poisoning: A clinico-pathologic report of eighteen fatal cases. *Am J Med Sci* 1946, 211, 544–552.
- Porter GA: Risk factors for toxic nephropathies. *Toxicol Lett* 1989, 46, 269–279.
- 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.
- Rakovcová H: Statistika toxikologického informačního střediska 2000. *Zdrav nov* 2001, 30, 25–30.
- Rakovcová H: Statistika Toxikologického informačního střediska v Praze za rok 2001. *Zdrav nov* 2002, 28, 26–31.
- Rambousek V, Janda J, Sikut M: Těžká otrava muchomůrkou hlízovitou u sedmileté dívky. *Čs Pediatr* 1993, 48(6), 332–3.
- Rasic S, Cengic M, Golemac S, Macanovic M: Acute renal insufficiency after poisoning with ethylene glycol. *Nephron* 1999, 81(1), 119–120.
- Ratnapalan S, Potylitsina Y, Tan LH, Roifman M, Koren G: Measuring a toddler's mouthful: toxicologic considerations. *J Pediatr* 2003, 142, 729–730.

- Richardson WH, Clark RF: Another hazard of college drinking: the black light concoction. *Ann Emerg Med* 2003, 41(6), 890–891.
- 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.
- Roy M, Bailey B, Chalut D, Senecal PE, Gaudreault P: What are the adverse effects of ethanol used as an antidote in the treatment of suspected methanol poisoning in children? *J Toxicol Clin Toxicol* 2003, 41(2), 155–161.
- Rydel JJ, Carlson A, Sharma J, Leikin J. An approach to dialysis for ethylene glycol intoxication. *Vet Hum Toxicol* 2002, 44(1), 36–39.
- Sabeel AI, Kuskus J, Lindholm T: Intensified dialysis treatment of ethylene glycol intoxication. *Scand J Urol Nephrol* 1995, 29, 125–129.
- Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi B, Lazzeri E, Liotta F, Frosali F, Ronconi E, Meini C, Gacci M, Squecco R, Carini M, Gesualdo L, Francini F, Maggi E, Annunziato F, Lasagni L, Serio M, Romagnani S, Romagnani P: Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17, 2443–2456.
- Scalley RD, Ferguson DR, Smart ML, Archie TE: Treatment of ethylene glycol poisoning. *Am Fam Phys* 2002, 66(5), 807–812.
- Seidemann S, Kubic V, Buton E, Schmitz L: Combined superwarfarin and ethylene glycol ingestion. *Coag Trans Med* 1995, 104(6), 663–665.
- Sharma N, Jain S: Toxicity of brake oil. *Am J Emerg Med* 2002, 19, 267–268.
- Smith DE: Morphologic lesions due to acute and subacute poisoning with antifreeze (ethylene glycol). *AMA Arch Pathol* 1951, 51, 423–433.
- Stokes JB, Auerton F: Prevention of organ damage in massive ethylene glycol ingestion. *JAMA* 1980, 243(20), 2065–2066.
- 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.
- Tenenbein M: Hepatotoxicity in acute iron poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001, 39(7), 721–726.
- Tenenbein M: Mechanisms of hepatotoxicity. In: *Programme and Abstracts of the XXII International Congress of the EAPCCT, Lisbon, 2002*, 36.
- Trojáčková A, Višňovský P: Farmakologie látek zneužívaných vdechováním. *Klin Farmakol Farm* 2006, 20, 100–102.
- Vale JA: Poisoning-induced nephrotoxicity. In: *Programme and Abstracts of the XXII International Congress of the EAPCCT, Lisbon, 2002*, 20.
- Vasavada N, Williams C, Hellman RN: Ethylene glycol intoxication: case report and pharmacokinetics perspectives. *Pharmacotherapy* 2003, 23(12), 1652–1657.

Večeř J, Kubátová H, Charvát J, Souček M, Kvapil M: Otrava etylénglykolem. Čas Lék Čes 2001, 140(12), 381–382.

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

Vyhláška č. 221/2004 Sb., kterou se stanoví seznamy nebezpečných chemických látek a chemických přípravků, jejichž uvádění na trh, do oběhu nebo používání je omezeno, v platném znění.

Vyhláška č. 232/2004 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o chemických látkách a chemických přípravcích a o změně některých zákonů, týkajících se klasifikace, balení a označování nebezpečných chemických látek a chemických přípravků, v platném znění.

Wacker WE, Haynes H, Druyan R, Fisher W, Coleman JE: Treatment of ethylene glycol poisoning with ethyl alcohol. *JAMA* 1965, 124(11), 1231–1233.

Walton E.W.: An epidemic of antifreeze poisoning. *Med Sci Law* 1978, 18(4), 231–237.

Watson W, Brent J, Barceloux D: Outcome of ethylene glycol toxicity after ethanol treatment. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001, 39(5), 480.

Watson WA, Bradford DC, Veltri JC: The volume of a swallow: correlation of deglutition with patient and container parameters. *Am J Emerg Med* 1983, 1, 278–281.

Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC Jr, Youniss J, Reid N, Rouse WG, Rembert RS, Borys D: 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2004, 22(5), 335–404.

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.

Wisse B, Thakur S, Baran D: Recovery from prolonged metabolit acidosis due to accidental ethylene glycol poisoning. *Am J Kid Dis* 1999, 33(2), 1–5.

Xiaoqing G, Chike N: How to prevent, recognize and treat drug-induced nephrotoxicity. *Clev Clin J Med* 2002, 69(4), 289–312.

Yorgin PD, Theodorou AA, Al-Uzri A: Propylene glycol-induces produmal renaltubular cell injury. *Am J Kid Dis* 1997, 30(1), 134–139.

Zákon č. 356/2003 Sb., o chemických látkách a chemických přípravcích a o změně některých dalších zákonů v platném znění.