

# Vnitřní lékařství

 ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST

 SIS  
SLOVENSKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOSŤ

časopis České internistické společnosti  
a Slovenskej internistickej spoločnosti  
The Journal of the Czech Society of Internal Medicine  
and the Slovak Society of Internal Medicine

ročník 65  
červen 2019  
číslo 6

## Akutní stavy ve vnitřním lékařství II.

## 65 let ve službách interní medicíny

Indexováno v | Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index  
Medicus | Bibliographia medica Čechoslovaca | Bibliographia  
medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical  
Abstracts | INIS Atomindex



# **XXVI. KONGRES ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS J. E. PURKYNĚ**

**17. - 20. 11. 2019**

Kongresové centrum Praha  
5. května 1640/65, Praha 4

ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi  
a s Interní sekcí České asociace sester

**[www.kongrescis.cz](http://www.kongrescis.cz)**



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



NADAČNÍ  
FOND  
ČESKÉ  
INTERNY



# Obsah | Content

## přehledné referáty | reviews

<b>Diagnostika akutních poruch acidobazické rovnováhy   Diagnosing acute acid-base disorders</b>   F. Duška, P. Waldauf	400
<b>Vybrané akutní stavů v moderní onkologii   Oncologic emergencies</b>   T. Karvunidis, M. Matějovič	405
<b>Mimotělní eliminační metody v toxikologii: 1. část   Extracorporeal removal techniques in toxicology: part 1</b>   J. Raděj, J. Horák, M. Harazim, M. Matějovič	416
<b>Mimotělní eliminační metody v toxikologii: 2. část   Extracorporeal removal techniques in toxicology: part 2</b>   J. Raděj, J. Horák, M. Harazim, M. Matějovič	425
<b>Delirium v intenzivní péči   Delirium in the intensive care unit</b>   R. Černá Pařízková	433
<b>Imitátory sepsy   Sepsis mimics</b>   T. Karvunidis, M. Matějovič	440
<b>Úloha paliativní medicíny u akutních stavů   The role of palliative care in acute care setting</b>   O. Kopecký, K. Rusinová, M. Kouba, I. Macová	449

## osobní zprávy | personal reports

<b>K životnímu jubileu prof. MUDr. Heleny Tlaskalové Hogenové, DrSc.</b>   J. Lokaj, J. Mestecky	456
--	-----

## z odborné literatury | from scholarly literature

<b>Robert Gürlich a kol. Peritonitis. Maxdorf: Praha 2018</b>   V. Třeška	458
<b>Pavel Dostál a kol. Základy umělé plicní ventilace 4. rozšíření vydání. Maxdorf: Praha 2018</b>   P. Ševčík	459
<b>Aleš Palán, Marie Svatošová. Neboj se vrátit domů. Marie Svatošová v rozhovoru s Alešem Palánem. Kalich: Praha 2018</b>   H. Haškovcová	459
<b>Jiří Knor, Jiří Málek. Farmakoterapie urgentních stavů. Průvodce léčbou život ohrožujících stavů</b>   J. Slíva	460

materiály dostupné on-line | materials available on-line ([www.vnitrnilekarstvi.eu](http://www.vnitrnilekarstvi.eu))

**Sborník abstrakt, konference XXXVIII. dny mladých internistů 6.–7. 6. 2019, Olomouc**



Toto vydání časopisu vychází za laskavé podpory



# Diagnostika akutních poruch acidobazické rovnováhy

František Duška, Petr Waldauf

Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

## Souhrn

Tradičním způsobem diagnostiky akutních acidobazických poruch je analýza stavu bikarbonátového pufráčního systému, ve kterém je pH funkcí poměru  $[HCO_3^-]$  a  $pCO_2$ , a který vytváří podklad pro třídění poruch na respirační a metabolické a který definuje pojem kompenzace. Využití principu elektroneutrality vhodně doplní tradiční přístup při analýze kombinovaných poruch a lze jej zjednodušit tak, aby byl využitelný jen za použití mentální aritmetiky. Prostor vymezený rozdílem silných kationtů a aniontů (který lze v praxi zjednodušit na  $[Na^+]-[Cl^-]$ ) je obsazen negativními náboji na albuminu a  $[HCO_3^-]$ . Z toho lze vyvodit, že snížení  $[Na^+]-[Cl^-]$  rozdílu ( $< 32 \text{ mM}$ ) vede k acidóze a zvýšení ( $> 36 \text{ mM}$ ) k alkalóze. Při konstantním  $[Na^+]-[Cl^-]$  rozdílu vede pokles koncentrace albuminu ke zvýšení  $[HCO_3^-]$ , a tím k alkalóze. Pokud je součet negativních nábojů na albuminu ( $3 \text{ mM}$  na  $10 \text{ g/l}$ ) a  $[HCO_3^-]$  menší než rozdíl koncentrace silných iontů, musí být přítomen silný neměřený aniont. V článku je demonstrováno praktické využití tohoto simplifikovaného kvantitativního přístupu k diagnostice komplexních poruch acidobazické rovnováhy.

**Klíčová slova:** acidobazická rovnováha – elektroneutralita – vnitřní prostředí

## Diagnosing acute acid-base disorders

### Summary

Traditional diagnostic approach to acute acid-base disorders is based on the assessment of bicarbonate buffer system, in which pH is determined by the ratio of  $[HCO_3^-]$  to  $pCO_2$ . This, in turn, creates basis for distinguishing metabolic and respiratory disorders, and defines the term "compensation". The use of electroneutrality advantageously complements the bicarbonate-based approach when dealing with complex acid-base disorders. It is possible to simplify this approach so it can be applied only using mental arithmetics. In principle, the space created by strong ion difference (which can be simplified to  $[Na^+]-[Cl^-]$ ) is shared by negative charges on albumin and bicarbonate. In turn, a shrinkage of this space ( $[Na^+]-[Cl^-] < 32 \text{ mM}$ ) causes acidosis and an increase of  $[Na^+]-[Cl^-] > 36 \text{ mM}$  causes alkalosis, as well as a decrease in albumin concentration (for every  $10 \text{ g/L}$  of albumin,  $3 \text{ mM}$  is freed to be occupied by  $[HCO_3^-]$ ). Lastly, if the sum of negative charges on albumin and  $[HCO_3^-]$  is lower than estimated strong ion difference, an unmeasured anion must be present. This concept is explained on commented case reports.

**Key words:** acid base equilibrium – electroneutrality – interal environment

### Úvod

Acidobazická rovnováha je vedle stálosti osmolarity, iontového složení a objemu extracelulární tekutiny důležitou komponentou stálosti vnitřního prostředí. Porozumění acidobazické poruše je zásadní nejen pro získání vhledu do patofyziologie chorobného procesu u lůžka pacienta, ale i pro stanovení terapeutického plánu. Nemocní lidé mají nemocné hodnoty a mechanické vrácení čísel zpět do referenčních mezí není často nejlepším terapeutickým přístupem. Pokud se rozhodneme do složení vnitřního prostředí zasahovat, mělo by to být podloženo porozuměním situaci, tzn., jaké jsou u pacienta přítomny acidobazické poruhy, která z nich je přičinou odchylky stavu od normálu, a které jsou naopak fyzio-

logickou reakcí (korekcí nebo kompenzaci). Účelem této statě je nabídnout praktický návod na vyhodnocování komplexních acidobazických poruch – v situaci, kdy je zápisník právě v kapce druhého pláště a na složité kalkulace není čas. Možná, že by se fyzikálním chemikům zdala zjednodušení, kterých se zde dopouštím, už za hranou – předem se za ně omlouvám. Prezentovaný způsob analýzy je jen jedním z mnoha možných, které fungují stejně dobře. V článku jsou citovány stěžejní koncepce dle Sigaard-Andersena, Poula Astrupa [1,2], Petera Stewarta [3], Vladimíra Fencla [4], Jamese Figge [5], Briana M. Gilfixe [6], Davida Storyho [7,8] a dalších bez explicitního uvedení jmen v textu – je to jen z toho důvodu, aby nebyla přerušována konzistence a uchopitelnost textu.

## Definice základních pojmu

Výchylka pH krve pod dolní hranici normálu se nazývá **acidemie**, výchylka opačná **alkalemie**. Procesy nebo poruhy, které k témtu výchylkám vedou, se nazývají acidóza resp. alkalóza. Tradiční popis acidobazických poruch vychází z posouzení stavu bikarbonátového pufru, který předpokládá, že pH krve je determinováno dvěma veličinami, a to  $pCO_2$  a  $[HCO_3^-]$  podle Henderson-Hasselbalchovy rovnice<sup>\*</sup>:

$$pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{a \times pCO_2}$$

<sup>\*</sup>Parciální tlak  $CO_2$  vynásoben konstantou  $a$  ve jmenovateli zlomku nahrazuje obtížně změřitelnou koncentraci nestále kyseliny uhlíčité  $[H_2CO_3]$ .

Každá z těchto dvou determinant pH se může odchylovat oběma směry, což dává podklad pro 4 základní jednoduché akutní poruhy acidobáze: respirační a metabolickou acidózu, resp. alkalózu. Výchylka druhé veličiny tímtož směrem, jako se odchylila veličina, která poruchu způsobila, vrací velikost zlomku  $[HCO_3^-]/a \times pCO_2$  zpátky k normálu a nazývá se kompenzace. Metabolické poruhy (primární výchylka je v  $[HCO_3^-]$ ) se kompenzují v řádu minut respiračně změnou minutové ventilace, a tím  $pCO_2$ . Respirační poruhy (primární výchylka je  $pCO_2$ ) se kompenzují v řádu hodin až dní metabolicky, tzn. činností ledvin a jater se koncentrace  $[HCO_3^-]$  posouvá stejným směrem jako  $pCO_2$ .

## Vyšetření v analyzátoru

Vyšetření v acidobazickém analyzátoru spočívá ve změření  $[H^+]$ , resp. pH a  $pCO_2$  a ev. koncentrace hemoglobinu pomocí specifických elektrod ve vzorku plné heparinizované krve při 37 °C. Zbytek zobrazovaných hodnot se vypočte z těchto základních změřených veličin – jsou často uvedeny indexem c (calculated). Pomocí výše uvedené rovnice se dopočítá koncentrace aktuálního bikarbonátu ( $c[HCO_3^-]_a$ ). Pro očištění metabolické komponenty poruhy od ev. vlivu posunů  $pCO_2$  se ještě dopočítává hodnota standardního bikarbonátu ( $c[HCO_3^-]_{st}$ ), což je hodnota  $[HCO_3^-]$ , jakou by pacient měl, pokud by jeho  $pCO_2$  bylo přesně 5,33 kPa. Stejný význam má hodnota přebytku bází (BE = base excess [1]), což je množství silné kyseliny, které by bylo nutno dodat k 1 l pacientovy krve při  $pCO_2 = 5,33$  kPa, aby se hodnota pH změnila na 7,400. BE je kromě plné krve ( $BE_b$ ) možno počítat i pro extracelulární tekutinu ( $BE_{ECF}$ ), pro klinickou praxi ale není třeba mezi různými druhy BE rozlišovat. Jak  $c[HCO_3^-]_{st}$ , tak BE ukazují na čistou metabolickou komponentu poruhy, očištěnou od vlivu změn  $pCO_2$  a je otázkou zvyku, na kterou z těchto hodnot se dívat.

## Vyhodnocování jednoduchých acidobazických poruch pomocí pohledu na stav bikarbonátového pufráčního systému

V nejjednodušším pojetí (na úrovni studenta medicíny) se k diagnostice acidobazické poruhy přistupuje tak,

že se začíná pohledem na pH a případná porucha se potom vysvětluje pomocí pohledu na hodnotu  $pCO_2$  a  $c[HCO_3^-]_{st}$  (nebo BE). Např. je-li přítomna alkalemie při nízkém  $pCO_2$  i  $c[HCO_3^-]_{st}$ , vysvětluje se, že se jedná o respirační poruchu (pokles  $pCO_2$  je příčinou), která je metabolicky kompenzována (neboť nízký  $c[HCO_3^-]_{st}$  nevysvětlí alkalózu, ale posouvá pH opačným směrem, a musí jít tedy o kompenzaci). V kontextu klinického vyšetření tento přístup často pro praxi dostačuje, zvláště pokud je doplněn diferenciální diagnostikou metabolických acidóz pomocí chloridem nebo anion gapu (viz níže). Existují 3 situace, v nichž tento přístup selhává:

- Pokud jsou obě hodnoty ( $pCO_2$  a  $c[HCO_3^-]_{st}$ ) vychýleny stejným směrem, nemusí být jasné, co je primární porucha a co kompenzace, zvláště, pokud je pH normální. Zde pomůže znalost klinické situace.
- Pokud jsou přítomny poruhy v obou systémech (např. kombinace metabolické acidózy s respirační alkalózou). Zde byla vytvořena tzv. bostonská pravidla adekvátní kompenzace. Jedná se o soubor empiricky odvozených rovnic [9], které určují adekvátní kompenzaci dané poruchy: jsou poněkud obtížné na zapamatování, ale v praxi se osvědčilo, že u metabolické acidózy se adekvátní  $pCO_2$  vypočítá jako:

$$pCO_2 [\text{kPa}] = \frac{[HCO_3^-]}{5} + 1$$

Přípustná odchylka je  $\pm 0,3$  kPa, mimo tyto meze jde o superponovanou respirační poruchu.

- Pokud je přítomno více poruch v tomtéž systému (např. metabolická acidóza s metabolickou alkalózou), vidíme pohledem na stav bikarbonátového pufráčního systému jen výsledný stav, který může být kombinací dvou a více poruch, které nám ale uniknou. V této situaci je již nutné využít principu elektroneutrality [3,4].

## Vyhodnocování komplexních acidobazických poruch s využitím principu elektroneutrality

V 80. letech minulého století vznikla nová koncepce pohledu na determinanty acidobazického stavu plazmy, která v nejjednodušší podobě říká, že vedle  $pCO_2$  jsou dalšími dvěma nezávislými faktory, určujícími acidobazický stav koncentrace silných iontů a koncentrace slabých kyselin (albuminu a fosfátu). Bikarbonátový aniont není nezávislou a tělními pochody přímo regulovatelnou veličinou, ale stejně jako pH výsledníci 3 nezávislých veličin určujících acidobazický status ( $pCO_2$ , SID a  $A_{tot}$  – viz níže). Tento pohled stojí na zákonu elektroneutrality, který říká, že ve všech tělních tekutinách se musí součet koncentrací kationtů rovnat součtu koncentrací aniontů (graf).

Z grafu je patrné, že rozdíl v koncentraci silných kationtů a aniontů vytváří prostor (Strong Ion Difference – SID), který je vyplněn dvěma principiálními komponentami: negativními náboji nesenými slabými kyselinami ( $[A^-]$ ), které je dánou koncentrací slabých kyselin  $A_{tot}$  a bikarbonátovým aniontem  $[HCO_3^-]_a$ . Klíčovou myšlenkou použití principu elektroneutrality je, že  $[HCO_3^-]_a$  (a tedy

i to, co nazýváme metabolická komponenta poruchy) je determinován pomocí SID a  $A_{tot}$ . Změny v SID a  $A_{tot}$  jsou pak příčinami metabolických poruch acidobazické rovnováhy, které se mohou kombinovat, ale na SID i  $A_{tot}$  je pomocí rutinních biochemických vyšetření „vidět“, a tím diagnostikovat poruchy:

- Snížení SID znamená, že prostor sdílený  $[A]$  a  $[HCO_3^-]$  je menší, a proto při konstantním  $[A]$  se zákonitě musí snížit koncentrace  $[HCO_3^-]_a$ , což vede k acidóze. Typickým příkladem acidózy se sníženým SID je acidóza hyperchloridemická, např. v důsledku infuzí fyziologického roztoku. Bylo prokázáno [7,8,10,11], že SID je v rutinní praxi dobře reprezentován rozdílem  $[Na^+]-[Cl^-]$ . Pokud je  $[Na^+]-[Cl^-] < 32$  mM, je přítomen nízký SID.
- Zvýšení SID analogicky zvyšuje sdílený prostor pro  $[A]$  a  $[HCO_3^-]$ , a tedy při konstantním  $A$  vede ke zvýšení  $[HCO_3^-]_a$  alkaloze. Tato situace je predikovatelná při  $[Na^+]-[Cl^-] > 36$  mM.
- Snížení  $[A]$  vede k tomu, že v rámci daného SID zbývá víc prostoru pro  $[HCO_3^-]$ , což vede k alkaloze. Typickým příkladem je hypoalbuminemická alkaloza. Zhruba platí, že 10 g/l albuminu nese 3 mM negativních nábojů: každý pokles albuminemie o 10 g/l vede ke zvýšení  $[HCO_3^-]$  (a BE) o 3 mM.
- Zvýšení  $A$  má vliv acidifikující analogickým mechanizmem, příkladem je hyperfosfatemie.

Tyto 4 poruchy acidobazické rovnováhy jsou u lžíčka diagnostikovatelné jen pohledem na koncentrace iontů a albuminu, aniž bychom znali pH a krevní plyny. Hodnota bikarbonátu je nutná v dalším kroku, kterým je detekce cirkulující silné kyseliny. Pokud je v plazmě přítomen aniont silné kyseliny (např. laktát, 3-hydroxybutyrát, nebo od toxinu odvozený aniont). Lze ho detektovat metodou, za-

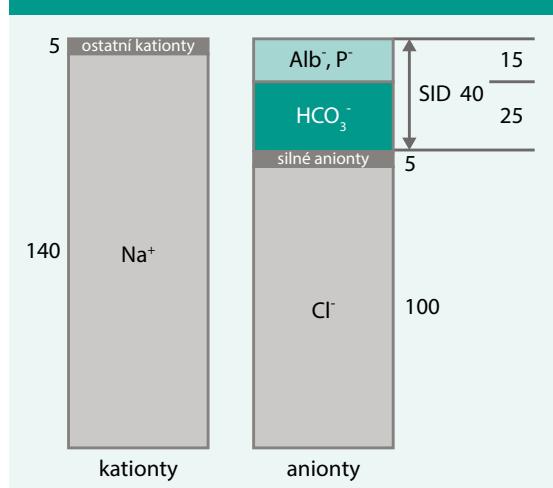
loženou na elektroneutralitě. V klasickém přístupu se tak děje pomocí výpočtu anion gapu ( $AG = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ ), jehož zvýšení > 16 mM (pokud se ze vzorce vynechá  $[K^+]$ , pak nad 12 mM) má detekovat cirkulující aniont silné kyseliny. Vzhledem k tomu, že hlavní fyziologickou komponentou aniontové mezery jsou negativní náboje na albuminu (při 40 g/l je to asi 12 mM), senzitivita AG pro detekci cirkulující kyseliny je nízká u hypoalbuminemie. Pokud jsou chybějící negativní náboje na albuminu nahrazeny cirkulující silnou kyselinou, zůstává AG normální: např. při hodnotě albuminu 20 g/l se horní limit AG snižuje o 6 mM. Pro detekci silné kyseliny lze proto použít AG korigovaný na albumin  $AG_{cr} = AG + 0,3$  (40-Alb [g/l]) [11-14]. Intuitivnější analogií téhož je výpočet, kdy se  $[Na^+]-[Cl^-]$  rozdíl rozšířený o 8 mM (což je approximace ostatních silných kationtů) virtuálně „vyplní“ negativními náboji na albuminu (3 mM za každých 10 g/l) a bikarbonátem  $[HCO_3^-]_a$ . Zjištěný rozdíl je pak množství cirkulující silné kyseliny [mM].

V praxi lze při analýze acidobazické poruchy postupovat v následujících 5 krocích, proveditelných za pomocí výsledků rutinních biochemických testů a mentální aritmetiky. Důležité je mít stále před očima gamblegram (graf) a dosazovat do něj situaci u pacienta:

1. Výpočet  $[Na^+]-[Cl^-]$ : odchylka od střední normální hodnoty 34 mM nás informuje o přítomnosti hyperchloridemické\*\* acidózy při nízkém  $[Na^+]-[Cl^-]$ , nebo naopak hypochloridemické alkalozy a její kvantitativní významnosti: např. hodnota  $[Na^+]-[Cl^-] = 24$  mM odpovídá (při absenci další poruchy) zhruba hodnotě BE = -10 mM.
2. Pohled na hodnotu albuminu, přičemž každý pokles o 10 g/l vede ke vzestupu BE o 3 mM. Např. hodnota albuminu 20 g/l (při absenci jiné poruchy) povede k hodnotě BE = +6 mM.
3. Detekce silné kyseliny: možno provést pomocí výpočtu  $AG_{cr}$  (korigované aniontové mezery, viz výše) nebo metodou „vyplnění  $[Na^+]-[Cl^-]$  rozdílu“. Takto zjištěné množství aniontu cirkulující kyseliny zhruba odpovídá (při absenci jiné poruchy) negativitě BE. Po odečtení změřené koncentrace laktátu zjistíme množství cirkulující nezměřené kyseliny.
4. Finálně pohlédneme na hodnotu BE, kterou bychom měli mít kombinací poruch zjištěných kroky 1.-3. již kompletně vysvětlenu.
5. Zkontrolujeme pH a  $pCO_2$  – zjistíme přítomnost respiračních poruch. Je-li přítomna metabolické acidóza, superponovanou respirační poruchu odlišíme od kompenzace pomocí užití Bostonského pravidla

$$pCO_2 [\text{kPa}] = \frac{[HCO_3^-]}{5} + 1$$

Graf. Princip elektroneutrality tělních tekutin



$Alb^-$  – negativní náboje na albuminu  $P^-$  – negativní náboje na fosfátu ( $HPO_4^{2-}$  a  $H_2PO_4^-$ ) SID – rozdíl v koncentraci silných iontů (strong ion difference)

K procvičení tohoto postupu na kazuistikách z klinické praxe, viz Appendix. Pro učení i analýzu nejasných případů lze doporučit analytický modul Lloyd a Elberse na [www.acidbase.org](http://www.acidbase.org).

## Význam detailní diagnostiky acidobazických poruch

Detailní znalost komplexní acidobazické situace nemá jen význam akademický, ale i praktický. Acidobazické poruchy, které jsou dány změnou SID (nebo zjednodušeně  $[Na^+]-[Cl^-]$ ), lze přímo ovlivnit infuzní léčbou, je-li to indikováno. Roztoky s SID = 0 mM (např. roztok fyziologický nebo Ringerův bez laktátu) jsou acidifikující, zatímco roztoky s SID > 40 mM alkalinizují (SID roztoku PlasmaLyte = 50 mM, SID roztoku 8,4 % NaHCO<sub>3</sub> = 1 000 mM). SID roztoku, který pH neovlivní (tzv. balancovaného), se pohybuje mezi 24–40 mM\*\*\*, přičemž zejména záleží na tom, jestli při jeho podání dochází k volumexpanzi, a tím k diluci albuminu (což je alkalizující lít, který musí být vyvážen nižším SID roztoku, než je SID pacienta). Roztoky pro volumexpanzi jsou balancované při SID blízkém 24 mM [15], zatímco roztoky udržovací nebo dialyzační jsou balancované, pokud mají SID blízké SID pacienta, tzn. 40 mM [16].

Je třeba si uvědomit, že SID v tzv. balancovaných roztocích je tvořen organickým aniontem (laktátem nebo acetátem), který musí být nejprve metabolizován – k tomu dojde velmi rychle, nicméně v okamžiku podání mají všechny roztoky s výjimkou roztoků bikarbonátu SID 0 = mM.

\*\*\*Hypoalbuminemická alkalóza sama o sobě význam nemá, ale je důležitá pro vysvětlení multifaktoriální alkalózy katabolických pacientů, a též tím, že může skrývat přítomnost cirkulujícího aniontu při použití diagnostiky nekorigovaným AG. Identifikace cirkulujícího aniontu je krucialem pro správnou diagnostiku a event. zavedení kauzální léčby, např. u ketoacidózy nebo intoxikaci malými molekulami.

## Závěr

V klinické praxi lze rutinně využít principu elektro-neutrality k diagnostice komplexních a kombinovaných poruch acidobazické rovnováhy, neboť jej lze s přijatelnou újmou na diagnostické výtěžnosti zjednodušit do podoby, která je intuitivně použitelná bez kalkulátoru či nutnosti memorování vzorců. Klasicky, na bikarbonátu založený přístup, tím není popřen, ale vhodně doplněn.

## Appendix - komentované kazuistiky

Níže uvedené kazuistiky představují reálné pacienty, u nichž jsou všechny laboratorní výsledky uvedeny bez jakýchkoli úprav.

**Klinický případ č. 1:** 28letý alkoholik a bezdomovec, opakován hospitalizace v nedávné minulosti pro intoxikace etanolem, komoce mozku po pádu, poslední hospitalizace před 2 měsíci pro prochladnutí. Nyní přivezen pro obluzené vědomí Policií ČR, alkohol v dechu negativní. Udává, že asi 3 dny zvrací. Při vyšetření dezorientovaný, tachykardický 134/min, TK 110/70, malhygiena a zdá se dehydratován, ale fyzikální nález bez pozoruhodností.

Krevní plyny: pH 7,432, pO<sub>2</sub> 28,3 kPa (O<sub>2</sub> maskou), pCO<sub>2</sub> 4,81 kPa, [HCO<sub>3</sub>]<sub>st</sub> 24,3 mM, BE<sub>B</sub> -0,7 mM, hemoglobin 108 g/l, Na<sup>+</sup> 132 mM, Cl<sup>-</sup> 70 mM, K<sup>+</sup> 4,6 mM, glukóza 8,0 mM, laktát 20,0 mM. Na ostatní výsledky se čeká.

**Komentář:** Podle klasického přístupu nevidíme žádnou poruchu: pH, pCO<sub>2</sub> i BE jsou normální – to ale nejdohromady s laktátem 20 mM, podle velmi nízkých chloridů ale můžeme usuzovat na spolupřítomnou hypochloridemickou alkalózu. provedeme tedy zjednodušenou 5krokovou kvantitativní analýzu acidobazické situace:

- Výpočet  $[Na^+]-[Cl^-] = 62$  mM (norma = 34 mM), což svědčí pro těžkou hypochloridemickou alkalózu, jejíž závažnost odpovídá (při absenci další poruchy) zhruba hodnotě BE = +28 mM.
- Hodnotu albuminu nemáme změřenu, ale můžeme očekávat spíše sníženou, což by představovalo další alkalinizující vliv.
- Detekce silné kyseliny: 62 + 8 mM je očekávaný SID, z něhož bikarbonát vyplňuje 24 mM a albumin maximálně 14 mM (ale spíše méně). Zbývá tedy 70–38 = 32 mM pro cirkulující silnou kyselinu. Laktát je 20 mM, ostatních kyselin fyziologicky do 4 mM, zbyvá tedy ještě 8 mM pro další neměřenou kyselinu.
- Finálně analyzujeme podíly na BE: alkalóza hyperchloridemická + 28 mM, acidóza laktátová – 22 mM, acidóza z neměřené kyseliny – 8 mM. Dohromady tedy predikujeme BE = 2 mM, skutečný je + 0,7 mM, což zhruba odpovídá.
- pH a pCO<sub>2</sub> – v normálních mezích, kompenzace ani respirační porucha není přítomná.

Můžeme uzavřít, že jsme nalezli 3 metabolické poruchy, které se vzájemně přesně korigují tak, že výsledné pH plazmy je normální. Vedle laktátové acidózy (jaterní selhání? sepse?) a hypochloridemické alkalózy (zvracení? cirhóza?), které jsou patrný celkem na první pohled, jsme identifikovali i acidózu z dalšího neměřitelného aniontu (ketony? toxin? renální selhání?). Ketony z moči byly ++, osmolární i laktátový gap normální, což vyloučilo intoxikaci malými molekulami. Z dalších výsledků a vyšetření se ukázalo, že tento nemocný měl fulminantní jaterní selhání na podkladě alkoholické hepatitidy a přes intenzivní léčbu zemřel 20 hodin po přijetí.

**Klinický případ č. 2:** 23letá žena dosud zcela zdráva, 14. týden těhotná (primigravida) přijímána pro hypermesíz gravidarum. Klinicky unavená a dehydratovaná, ale vitální funkce stabilní a fyzikální nález jinak normální. Při přijetí je provedeno vyšetření krevních plynů (ještě před započetím jakékoli infuzní léčby).

Krevní plyny: pH 7,316, pO<sub>2</sub> 17,0 kPa, pCO<sub>2</sub> 1,9 kPa, [HCO<sub>3</sub>]<sub>st</sub> 11,6 mM, [HCO<sub>3</sub>]<sub>a</sub> 7,6 mM BE<sub>B</sub> -18,6 mM, hemoglobin 93 g/l, Na<sup>+</sup> 133 mM, Cl<sup>-</sup> 109 mM, K<sup>+</sup> 3,4 mM, glukóza 4,0 mM, laktát 0,7 mM. Albumin 23 g/l.

**Komentář:** Při užití klasického přístupu vidíme metabolickou acidózu (s acidemii), která je respiračně kompenzována a jejíž příčinou je nejspíše nediabetická keto-

acidóza z hladovění. Provedeme analýzu založenou na elektroneutralitě:

- Výpočet  $[Na^+]-[Cl^-] = 24 \text{ mM}$ , což odpovídá hyperchloridemické acidóze (při absenci další poruchy) zhruba hodnotě BE = -10 mM.
- Hodnota albuminu 22 g/l (při absenci jiné poruchy) by vedla k hodnotě BE = +6 mM.
- Detekce silné kyseliny: odhadnutý SID  $24 + 8 \text{ mM}$  je obsazen 6 mM nábojů na albuminu a  $8 \text{ mM } [HCO_3^-]_{\text{a}}$ , a 4 mM pro fyziologické kyseliny, čímž zbyvá  $32 - 18 = 14 \text{ mM}$  „prostoru“ pro neměřený aniont kyseliny. Víme, že se nejedná o L-laktát, jehož koncentrace je 0,7 mM.
- Finálně pohlédneme na hodnotu BE. Diagnostikovali jsme hyperchloridemickou acidózu (-10 mM), hypoalbuminickou alkalózu (+6 mM), acidózu z neměřeného iontu (-14 mM), což dává predikovaný BE =  $-10 + 6 - 14 = -18 \text{ mM}$ , skutečný je -19 mM, tedy OK.
- Zkontrolujeme pH a  $pCO_2$ : vidíme, že je přítomna acidemie. Kompenzace metabolické poruchy by měla vést podle bostonského pravidla k  $pCO_2 \text{ [kPa]} = \frac{8}{5} + 1 = 2,6 \pm 0,3 \text{ kPa}$ , skutečné  $pCO_2$  je 1,9 kPa. Vidíme, že je přítomna i respirační alkalóza, superponovaná na kompenzaci metabolické acidózy.

Můžeme uzavřít, že jsme u této dívky našli 4 poruchy acidobáze. Metabolická acidóza z cirkulujícího aniontu je vzhledem k anamnéze nejspíše vysvětlena ketózou z hladovění. Méně jasná je příčina zjištěné hyperchloridemické acidózy, ale vzhledem ke zjištěné respirační alkalóze (v těhotenství fyziologické) lze usuzovat na to, že se jedná o kompenzaci chronické respirační alkalózy (kdy je „bikarbonát“ vylučován močí, resp. chloridy zvýšeně retinovány). Rozpoznání situace s nízkým SID u pacientky („hyperchloridemie“) je důležité pro volbu infuzních roztoků k rehydrataci. Příčina hypoalbuminemie zůstala nevysvětlena, anémie se ukázala jako sideropenická. Stav pacientky se po rehydrataci a symptomatické léčbě zlepšil a po obnoveném p.o. příjmu byla 3. den propuštěna.

## Literatura

1. Astrup P. Diagnosis of acid-base imbalance. I. Definitions, theory, calculation and analytic methods and normal values. Ugeskr Laeger 1954; 116(20): 758–765.
2. Severinghaus JW, Astrup PB. History of blood gas analysis. I. The development of electrochemistry. J Clin Monit 1985; 1(3): 180–192.

3. Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. Respir Physiol 1978; 33(1): 9–26.
4. Fencl V, Jabor A, Kazda A et al. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(6): 2246–2251. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.9904099>>.
5. Figge J, Rossing TH, Fencl V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. J Lab Clin Med 1991; 117(6): 453–467.
6. Gilfix BM, Bique M, Magder S. A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. J Crit Care 1993; 8(4): 187–197.
7. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Strong ions, weak acids and base excess: a simplified Fencl-Stewart approach to clinical acid-base disorders. Br J Anaesth 2004; 92(1): 54–60. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeh018>>.
8. Story DA. Stewart Acid-Base. Anesth Analg 2016; 123(2): 511–515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001261>>.
9. Schwartz WB, Relman AS. A Critique of the Parameters Used in the Evaluation of Acid-Base Disorders. N Engl J Med 1963; 268: 1382–1388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196306202682503>>.
10. Boyle M, Lawrence J. An easy method of mentally estimating the metabolic component of acid/base balance using the Fencl-Stewart approach. Anaesth Intensive Care 2003; 31(5): 538–547. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0310057X0303100508>>.
11. Mallat J, Barrailler S, Lemyze M et al. Use of Sodium-Chloride Difference and Corrected Anion Gap as Surrogates of Stewart Variables in Critically Ill Patients. PLoS ONE 2013; 8(2): e56635. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056635>>.
12. Hatherill M, Wagstaff Z, Purves L et al. Correction of the anion gap for albumin in order to detect occult tissue anions in shock. Arch Dis Child 2002; 87(6): 526–529. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/adc.87.6.526>>.
13. Zampieri FG, Park M, Ranzani OT et al. Anion gap corrected for albumin, phosphate and lactate is a good predictor of strong ion gap in critically ill patients: a nested cohort study. Rev Bras Ter Intensiva 2013; 25(3): 205–211. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20130036>>.
14. Dubin A, Menises MM, Masevicius FD et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. Crit Care Med 2007; 35(5): 1264–1270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.00000259536.11943.90>>.
15. Morgan T, Venkatesh B, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during acute normovolaemic haemodilution. Intensive Care Med 2004; 30(7): 1432–1437. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2176-x>>.
16. Morgan TJ, Venkatesh B. Designing “balanced” crystalloids. Crit Care Resusc 2003; 5(4): 284–291.

**doc. MUDr. František Duška, Ph.D.**

**✉ frantisek.duska@lf3.cuni.cz**

Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

**www.lf3.cuni.cz**

*Doručeno do redakce 13. 7. 2018*

*Přijato po recenzi 28. 1. 2019*

# Vybrané akutní stav v moderní onkologii

Thomas Karvunidis<sup>1,2</sup>, Martin Matějovič<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Jednotka intenzivní péče I. interní kliniky LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup>Biomedicínské centrum, LF UK Plzeň

## Souhrn

Spolu s rostoucí incidence nádorových onemocnění, rozšiřujícími se možnostmi jejich léčby a zlepšením přežívání nemocných se stále častěji můžeme setkat s významnými a často až život ohrožujícími komplikacemi vlastních malignit i jejich léčby. Řada těchto komplikací je poměrně specifických a mimo populaci onkologických nemocných je jejich incidence vzácná. V tomto přehledovém článku jsou diskutovány vybrané akutní komplikace nádorových onemocnění.

**Klíčová slova:** intenzivní péče – nádorová onemocnění – onkologické emergence

## Oncologic emergencies

### Summary

Oncologic emergencies and life-threatening cancer-related and treatment-related complications are the net effect of gradually increasing incidence of malignant diseases, improvement of therapeutic options and survival of oncologic patients. These complications are relatively specific for such population of patients and they are quite rare within the individuals without malignancy. Selected oncological emergencies are discussed in this review.

**Key words:** intensive care – malignancy – oncologic emergency

## Úvod

Nádorová onemocnění jsou celosvětově druhou nejčastější příčinou úmrtí. Poslední dekáda přinesla významné pokroky v jejich diagnostice i léčbě. Dobá dostupnost a zpřesnění grafických vyšetření (CT, MR, PET/CT, PET/MR aj), identifikace nových nádorových biomarkerů a použití vysoce sofistikovaných metod k jejich detekci (molekulární genetika včetně microarrays, cytogenetika, průtoková cytometrie aj) jsou spolu s přirozeně narůstající incidence a stárnucí populací důvodem značného vzestupu počtu onkologických nemocných [1,2]. Je léčeno mnohem více jedinců než v minulých letech, více pacientů pokročilého věku a polymorbidních. Rovněž léčba je v mnoha případech agresivnější [3,4]. Pokroky v transplantologii (kostní dřeně, resp. kmenových buněk krvetvorby včetně haploidických transplantací) také umožňují indikovat a použít tuto léčebnou modalitu u většího počtu nemocných. Vše uvedené vede k většímu počtu aktivně léčených nemocných a ke zlepšení krátkodobého i dlouhodobého přežití nemocných s malignitami [3,4], ale současně i k větší incidenti akutních komplikací samotných maligních chorob (cancer-related emergencies) i jejich léčby (treatment-related emergencies). Jejich základní přehled je uveden v tab. Komplikace alterující životně důležité funkce se vyskytují až u 5 % nemocných se solidními tumory a až u 15 % paci-

entů s hematologickými malignitami kdykoliv v průběhu jejich stonání [5,6].

Možnosti moderní intenzivní péče (IP) a měnící se náhled na přijímání a léčbu onkologických nemocných dávají v mnoha případech pacientům dobrou šanci na překonání níže diskutovaných akutních život ohrožujících stavů, aniž by byla negativně ovlivněna dlouhodobá prognóza jejich základního onemocnění [7].

## Vybrané akutní stav v onkologii

Akutní stav v onkologii mohou souvisej přímo s vlastní malignitou, mohou být důsledkem chemoterapie, imuno-terapie či tzv. cílené léčby (targeted therapy) nebo být komplikacemi navazujícími na transplantaci kostní dřeně/kmenových buněk krvetvorby. Lze je rozdělit dle závažnosti na stavu bezprostředně život ohrožující (např. anafylaktický šok, obstrukce dýchacích cest, srdeční tamponáda apod) a akutní onkologické stav (např. syndrom nádorového rozpadu, febrilní neutropenie apod). Lze je také kategorizovat dle postižených systémů, orgánů či tkání – metabolické, kardiovaskulární, neurologické, hematologické, infekční aj (tab).

Pojem akutní stav v onkologii může samozřejmě zahrnovat jakékoli významné zhoršení zdravotního stavu nemocných s malignitou z obdobných příčin jako v populaci nemocných bez nádorového stonání (akutní ko-

ronární syndromy, plicní embolie, infekční komplikace, cévní mozkové příhody, traumata atd). Tato problematika však není součástí tohoto sdělení.

### Anafylaxe

Anafylaxe je akutní život ohrožující multisystémová hypersenzitivní reakce organizmu na přítomnost alergenu [8]. S rostoucím použitím speciální cílené biologické léčby, často ve formě nejrůznějších monoklonálních protilátek, riziko případné anafylaktické reakce narůstá, a to i přes nejrůznější užívanou profylaktickou premedikační léčbu (antihistaminika, kortikosteroidy).

**Klinické projevy** zahrnují nejčastěji toxoalergický exantém kůže a angioedém (až 90 % případů) a respirační symptomy se známkami obstrukce dýchacích cest (písotky, chrapot), dušností, cyanózou a desaturací (až 70 % případů). Méně časté jsou příznaky gastrointestinální – abdominální bolest, průjem, zvracení (asi 35 % případů) [8,9].

Nejzávažnějším projevem anafylaktické reakce je hypotenze – anafylaktický šok. Tento stav je bezprostředním ohrožením života a není-li adekvátně léčen, ústí v krátkém časovém intervalu do zástavy oběhu. Anafylaxe se může vyskytnout kdykoliv v průběhu podání léčby, pravděpodobnější je při opakováném podání léčiva.

**Diagnostická kritéria** zahrnují výše uvedené projevy v návaznosti na podání či ještě v průběhu expozice léčebnému přípravku.

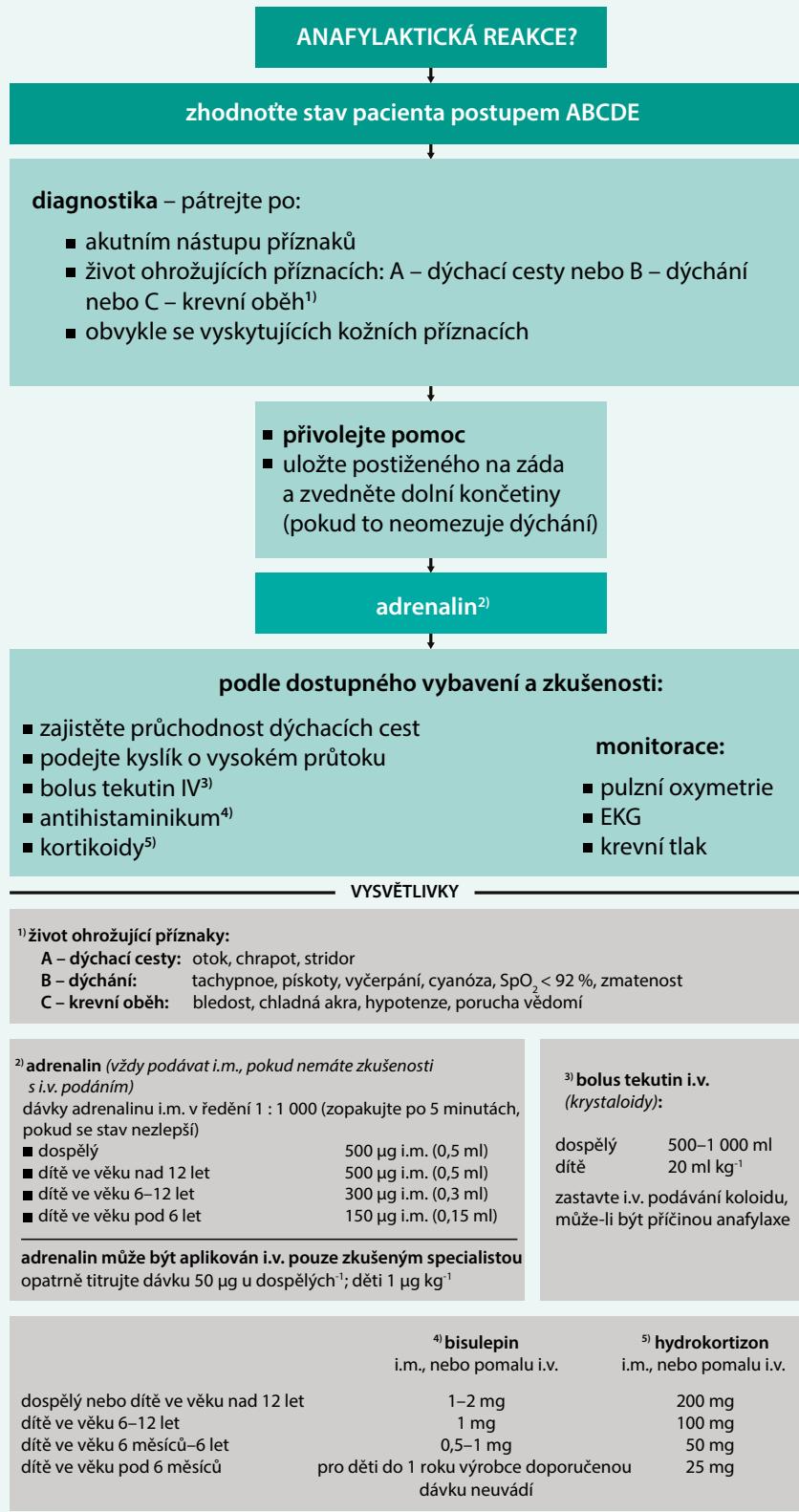
Včasné rozpoznání anafylaxe a zahájení adekvátních terapeutických opatření (**schéma**) může účinně zabránit progresi do anafylaktického šoku. Prvním opatřením je zastavení podávání pravděpodobného vyvolávajícího agens (chemoterapie, imunoterapie, biologická léčba). V případě závažné reakce – otok v oblasti dutiny ústní včetně jazyka, krku či dýchacích cest spojený s jakýmkoliv dechovým diskomfortem a/nebo pokles krevního tlaku (systolický TK < 90 mm Hg či střední arteri-

**Tab. Přehled akutních stavů v onkologii**

<b>metabolické emergence</b>	hyperkalcemie hyponatremie hypoglykemie syndrom nádorového rozpadu (TLS) hyperlaktatemie a metabolická acidóza
<b>kardiovaskulární emergence</b>	perikardiální výpotek a srdeční tamponáda syndrom horní duté žily (SVCS)
<b>neurologické emergence</b>	maligní mišní komprese (MSCC) nitrolební hypertenze
<b>hematologické emergence</b>	hyperviskózní syndrom (HVS) hyperleukocytóza a leukostáza hemofagocytární syndrom (HLH) a syndrom aktivace makrofágů (MAS)
<b>respirační emergence</b>	maligní obstrukce dýchacích cest maligní fluidotorax
<b>infekční emergence</b>	febrilní neutropenie
<b>polékové emergence</b>	alergie a anafylaxe mukozitida extravazace chemoterapeutik cytokine release syndrom (CRS)
<b>potransplantační komplikace (BMT/PBSCT)</b>	engraftment syndrom (ES) reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) veno-okluzivní nemoc (VOD) potransplantační trombotická mikroangiopatie (TA-TMA)
<b>jiné</b>	maligní ascites karzinomatózní lymfangitida

**CRS** – syndrom uvolnění cytokinů/Cytokine Release Syndrom **ES** – syndrom z příhojení/Engraftment Syndrom **GvHD** – reakce štěpu proti hostiteli/Graft versus Host Disease **HLH** – hemofagocytární syndrom/Hemofagocytující LymfoHistiocytóza **HVS** – hyperviskózní syndrom **MAS** – syndrom aktivace makrofágů/Macrophage-Activation Syndrome **MSCC** – maligní mišní komprese/Metastatic Spinal Cord Compression **SVCS** – syndrom horní duté žily/Superior Vena Cava Syndrome **TA-TMA** – potransplantační trombotická mikroangiopatie/Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy **TLS** – syndrom nádorového rozpadu/Tumor Lysis Syndrome **VOD** – veno-okluzivní nemoc/Veno Occlusive Disease

**Schéma. Algoritmus léčby těžké anafylaktické reakce a anafylaktického šoku.** Upraveno podle [66]



ální tlak < 65 mm Hg) – je lékem první volby adrenalin aplikovaný intramuskulárně v dávce 0,5 mg (případně 0,3 mg při použití autoinjektoru Epipen). Intravenózní podání je vyhrazeno pouze odborníkům s praxí v léčbě katecholamin. Dávka adrenalinu může být v případě potřeby opakována po asi 5 min dle klinické odpovědi a stavu nemocného. Při podezření na těžkou anafylaktickou reakci, resp. anafylaktický šok, by měl být současně se zahájením popsané léčby neodkladně aktivován tzv. resuscitační tým (Medical Response/Emergency Team – MRT/MET), pečlivě sledovány vitální hodnoty a při známkách náhlé zástavy oběhu (porucha vědomí a abnormální dýchání) neodkladně zahájena kardiopulmonální resuscitace. Druhá linie léčby spočívá ve volumexpanzi (balancované krystaloidy), aplikaci antihistaminika (např. bisulepin 1 mg i.v.) a kortikosteroidu (hydrokortizon 200 mg i.m. či i.v. nebo ekvivalentní dávky jiného kortikoidu). Samozřejmostí je případné komplexní zajištění vitálních funkcí v prostředí IP dle klinického stavu a jeho vývoje.

Po prodělané anafylaktické reakci vyvstává otázka, jakou další léčebnou strategii pro daného nemocného zvolit. Pokud existuje alternativa se srovnatelným kurabilitním potenciálem, je takový postup nejbezpečnější. Velmi často však biologická povaha malignity, její průběh a stav nemocného neumožňuje změnu protinádorové léčby, aniž by byla ovlivněna šance na kontrolu nádorového onemocnění (zvláště v případech cílené biologické terapie). V těchto případech lze zvážit pokračování v této terapii za adekvátních preventivních opatření – antihistaminikum, kortikosteroid, příp. malá dávka adrenalinu (0,1–0,3 mg i.m.), ev. pomalejší aplikace léčebného přípravku. To vše nejlépe v podmínkách intenzivní péče, za monitorace vitálních funkcí a dostupnosti veškerého vybavení a personálu k jejich bezprostřednímu zajištění při známkách recidivy anafylaxe.

### Srdeční tamponáda

Až 34 % onkologických nemocných má postižení perikardu a perikardiální výpotek je v této populaci pacientů relativně častý. Přímou souvislost s malignitou má až 7 % všech akutních perikardiálních výpotků a zhruba v polovině případů se jedná o primomanifestaci nádorového onemocnění [10,11], nejčastěji karcinomů plic, prsu, melanomu a hematologických malignit – zvláště vybraných typů akutních myeloidních leukemíí (až 21 % nemocných) [12]. Primární neoplazie perikardu jsou extrémně vzácné a zahrnují např. mezoteliom [13].

**Klinické projevy** perikardiálního výpotku se odvíjejí od jeho objemu a zejména dynamiky rozvoje a progrese. Maloobjemový ale rychle vzniklý výpotek může být mnohem více symptomatický než chronický, pomalu progredující výpotek velkého objemu. Nejčastějším symptomem je námahová či klidová dušnost (až 80 %) a tachykardie. Může být přítomen pulsus paradoxus. Spolu se zvětšujícím se objemem výpotku v perikardiální dutině roste i perikardiální tlak a snižuje se žilní návrat a plnění pravostranných srdečních oddílů. Důsledkem může být až srdeční

tamponáda s proměnlivě vyjádřenou klasickou (Beckovou) triádou: hypotenze, zvýšená náplň jugulárních žil a oslabení srdečních ozev [14]. EKG prokazuje sníženou voltáž a ev. i tzv. elektrický alternans. RTG plic pak dilataci srdečního stínu a zvětšení kardiotorakálního poměru (pouze při akumulaci > 200 ml). Všechny tyto příznaky a nálezy jsou nespecifické a málo senzitivní. Srdeční tamponáda by měla být vždy zvažována v případech relativně náhle vzniklé hemodynamické instability (hypotenze, tachykardie), zvláště pokud není patrná jiná zjevná příčina a chybí adekvátní reakce na volumexpanzi anebo vazopresory. Je také jednou z reverzibilních příčin náhle zástavy oběhu. Diagnostickou metodou volby je echokardiografie (transtorakální echokardiografie – TTE). Umožňuje vizualizaci a kvantifikaci perikardiálního výpotku, zhodnocení kolapsibility (pravostranných) srdečních oddílů a kolísání transmítrálního průtoku. TTE má rovněž nezastupitelnou roli při navigaci a bezpečném provedení vlastní diagnostické punkce (perikardiocentéza) a terapeutické drenáže perikardu. V rámci diferenciální diagnostiky je nezbytné analýzou perikardiální tekutiny odlišit hemoperikard a infekční exsudativní perikarditidy od těch souvisejících s malignitami. Kromě běžných laboratorních metod mohou být nápomocny cytologické a flow-cytometrické vyšetření výpotku.

TTE navigovaná punkce a drenáž jsou spolu s **cílenou léčbou základního onemocnění** klíčovými terapeutickými kroky. Maligní perikardiální výpotky recidivují až v 50 % případů [14]. Je tedy rozumné zavést a ponechat drenážní katétr v perikardu dle potřeby, průběžně výpotek derivovat a sledovat efekt systémové léčby. Není-li technicky možné provedení perkutánní punkční drenáže, je postupem volby drenáž chirurgická. Po drenáži (perkutánní či chirurgické) by měl být nemocný pečlivě monitorován, nejlépe v prostředí IP s dostupností prostředků k zajištění vitálních funkcí, nejméně 24–48 hod. Nejzávažnejšími komplikacemi těchto výkonů jsou krávcení či infekční komplikace. U chronicky recidivujících a významných perikardiálních výpotků lze zvážit provedení trvalé fenestrace/drenáže perikardiální dutiny chirurgickou cestou (chirurgická perikardiostomie) pomocí videoterakoskopie či ve formě perkutánní balonkové perikardiotomie. Intraperikardiální instilace chemoterapeutik nepřináší signifikantní benefit [15].

### Syndrom horní duté žily

Syndrom horní duté žily (Superior Vena Cava Syndrome – SVCS) je nejčastěji způsoben extramurální kompresí SVC malignitou (až 60 %). Se stále častějším používáním implantabilních intravaskulárních zařízení (centrální žilní katétry, porty, permanentní katétry, kardiostimulátory aj.) vzrůstá v posledních letech i incidence intraluminálních obstrukcí na podkladě trombóz (až 40 %) [16,17]. Vzhledem k protrombogennímu potenciálu maligních onemocnění lze trombotický SVCS v této populaci nemocných očekávat mnohem častěji než u pacientů bez nádoru. Plicní neoplazie jsou nejčastější příčinou SVCS

(60–80 % případů). Z nich je to potom zejména nemalobuněčný karcinom plic (Non-Small-Cell Lung Carcinoma – NSCLC), ale jen díky jeho vyšší incidenci, neboť malobuněčný plicní karcinom (Small-Cell Lung Carcinoma – SCLC) je SVCS komplikován až v 10 % případů. NSCLC je asociovaný s SVCS pouze ve 2–4 % [18]. Druhým nejčastějším nádorovým onemocněním spojeným s SVCS jsou lymfomy, konkrétně non-Hodgkinovy lymfomy (až 10 % případů SVCS). Paradoxně Hodgkinovy lymfomy jsou příčinou SVCS pouze raritně, ačkoliv velmi frekventně postihují lymfatické uzliny mediastina.

Rozsah a rychlosť vzniku obstrukce SVC určuje **klinické příznaky** a urgentnost léčebné intervence. Pomaleji vznikající uzávěr vede k postupné dilataci žilních kolaterál (1–2 týdny). Plně vyjádřený SVCS je obvykle charakterizován otokem hlavy a krku, chemózou spojivek a často také klidovou dušností se stridorem a chrapotem při otoku laryngu a dysfagickými potížemi. Relativně častými příznaky jsou také otoky horních končetin a dilatace kožního kolaterálního žilního řečiště. Nejzávažnějšími, ale současně nejméně častými jsou neurologické projevy (projevy elevace nitrolebního tlaku): bolesti hlavy, porucha vědomí (kvalitativní i kvantitativní), cerebrální ischemie, mozkový edém, supratentoriální anebo infratentoriální herniacie a smrt mozku. Prevenční tétoho projevu je rozvinuté patentní kolaterální řečiště a popsané neurologické příznaky spíše budí podezření na nitrolební diseminaci malignity [17]. U onemocnění spojených se zesílením pleury můžeme někdy pozorovat rozvoj přemostujících žilních spojek (systémovo-pulmonálních) vedoucích v důsledku až k významnému pravo-levému zkratu s hypoxemií [19].

**Diagnostika** SVCS je vzhledem k relativně typickým obtížím a klinickému průběhu snadná. Pro ucelený obraz rozsahu postižení a současné diagnostiky primárního nádoru a jeho extenze je obvykle metodou volby výpočetní tomografie (Computed Tomography – CT), resp. CT venografie.

**Léčba** je založena primárně na redukci tumorovní masy cílenou chemoterapií či radioterapií, případně chirurgickou intervencí. Bezprostřední řešení vyžadují pacienti, u nichž se SVCS manifestuje dušností a stridorem při obstrukci centrálních dýchacích cest nebo laryngu otokem či u nemocných s poruchou vědomí při otoku mozku. Postupem volby je v tomto případě endovaskulární intervence – zavedení stentu a obvykle urgentní radioterapie. Případná trombotická okluse horní duté žily není kontraindikací k endovenózní léčbě i těžkých forem SVCS. Stentáz SVC lze také použít u recidivujících obstrukcí jako palliativní léčbu a prevenci SVCS [20]. Podpůrná opatření zahrnují vše od elevace horní poloviny těla a oxygenoterapie, případně zajištění dýchacích cest intubací a umělou plicní ventilaci při jejich obstrukci otokem. Často doporučovaná kortikoterapie nemá přílišnou literární důkazní sílu s výjimkou lymfomů a tymomu [21]. Trombotické uzávěry SVC lze úspěšně léčit antikoagulační terapií a odstraněním intravaskulárních zařízení. Systémovou trombolýzu nelze u maligního onemocnění neznámého rozsahu

(včetně případného intracerebrálního metastatického postižení) v první linii léčby doporučit pro riziko devesťujícího a život ohrožujícího krvácení [16]. Trombolýzu (zejména lokální farmakologickou, případně mechanickou tromboektomii) však lze individuálně zvážit v případě rozsáhlých trombotických uzávěrů před vlastním endovaskulárním výkonem. Medián přežití nemocných s SVCS asociovaným s malignitou je zhruba 6 měsíců, i když přežití velké skupiny nemocných zvláště s lymfomy bývá i více než 2 roky [21,22].

### Syndrom nádorového rozpadu

Akutní syndrom nádorového rozpadu (Tumor Lysis Syndrome – TLS) je potenciálně život ohrožující onkologická komplikace charakterizovaná metabolickými změnami plynoucími z rozpadu nádorových buněk a uvolněním intracelulárního obsahu do cirkulace [23]. Buněčný rozpad nastává spontánně díky velkému obratu buněk nádoru (rychle proliferující malignity, např. lymfomy a leukemie), nebo je důsledkem jakékoli protinádorové léčby (chemoterapie, radioterapie, biologické léčby i tzv. cílené léčby). Metabolické změny zahrnují hyperkalemii, hyperfosfatemii, hypokalcemii a uvolnění velkého množství nukleových kyselin. Hyperkalemie je nejrizikovějším a nejzávažnějším projevem TLS, rozvíjí se přibližně 6–72 hod po zahájení chemoterapie a může být zvýrazněna současným poškozením funkce ledvin. Maligní buňky obsahují až 4krát více anorganického fosforu než buňky normální. Hyperfosfatemie se rozvíjí pomaleji, obvykle 24–48 hod po zahájení protinádorové léčby. Dochází k vazbě velkého množství ionizovaného kalcia na fosfát, sekundárně k hypokalcemii a případně i k akutnímu poškození ledvin (acute kidney injury – AKI) při krystalurii s obstrukční uropatií a nefrokalcinózou [24,25]. Hyperurikemie u TLS je důsledkem metabolizmu volných nukleových kyselin. Terminálním produktem je ve vodě velmi špatně solubilní kyselina močová. Urátové krystaly mohou precipitovat v renálních tubulech a také způsobit urátovou (obstrukční) nefropatii a současně i inflamatorní poškození glomerulů a tubulů (oxidativní stres). Tyto mechanismy se spolupodílejí na rozvoji AKI při TLS [26].

**Diagnostika** TLS obvykle nečiní problém. Je založena na klinických souvislostech, nálezech a laboratorních vyšetřeních (např. Cairo-Bishop laboratorní kritéria TLS) [27]. Klinické symptomy obvykle plynou z metabolických abnormalit. Zahrnují nauzeu, zvracení, nechutenství, letargii, poruchy srdečního rytmu, křeče, tetanii, případně i náhlou smrt.

Pacienti s rychle proliferujícími tumory, extenzivní nádorovou masou (bulky disease), aktivně léčení, s poškozením ledvin, volumdeplecím a hyperurikemii jsou ve významném riziku rozvoje TLS. Zvláště AKI je významným nezávislým rizikovým faktorem mortality [28]. Nejlepší léčbou TLS je jeho prevence. Základními opatřeními jsou intenzivní hydratace (diuréza 3–4 ml/kg/hod), minimalizace nefrotoxicických insultů a **profylaktická léčba** alopurinolem. Alopurinol zabraňuje tvorbě kyseliny močové blokádou xantin oxidázy. Léčba je zpravidla

dla zahajována 2–3 dny před aplikací chemoterapie či jiné protinádorové terapie. Doporučená dávka je  $100 \text{ mg/m}^2$  po 8 hod, do maximální denní dávky 800 mg. Indikaci často doporučované současné alkalizace moči nelze doporučit. Kumulující se xantin při léčbě alopurinolem a kalciumfosfátové komplexy jsou totiž v alkalickém prostředí moči málo rozpustné, precipituji v krystaly a rovněž způsobují tubulární lézi a poškození renálních funkcí [27,29]. Navíc prostředky používané k alkalinizaci (bikarbonát sodný a acetazolamid) také samy o sobě mají své nežádoucí účinky (metabolická alkalóza, hypernatremie, retence tekutin aj.). Rasburikáza, rekombinantní urátoxidáza, umožňuje účinnou konverzi kyseliny močové na ve vodě mnohem lépe rozpustný alantoin, který je dále dobře eliminován ledvinami [30]. Rasburikáza (Fasturtec) je vysoce efektivní v normalizaci hladiny urátu při profylaktickém i terapeutickém podání, řada studií dokumentuje signifikantně vyšší účinnost v porovnání s alopurinolem [31]. Je preferována, pokud jsou koncentrace kyseliny močové před onkologickou léčbou  $> 476 \mu\text{mol/l}$ . Opatření v léčbě hyperkalemie a hyperfosfatemie se neliší od těch obecných v nepřítomnosti TLS. Náhrada funkce ledvin (Renal Replacement Therapy – RRT) je indikována při TLS s AKI, nedostatečném efektu výše uvedené farmakoterapie a v případech život ohrožujících konzervativně neřešitelných iontových dysbalancí. Indikace intermitentní RRT (IRRT) či kontinuální RRT (CRRT) vychází z doprovodné klinické situace. Účinnost IRRT je v daném časovém intervalu větší. Možností je zahájit terapii IRRT (2–4 hod) a následně v případě potřeby přejít na CRRT.

## Hyperkalcemie

Hyperkalcemie je jednou z nejčastějších komplikací malignit (Malignancy-Associated Hypercalcemia – MAH). Může se vyskytnout kdykoliv v průběhu nádorového onemocnění až u 30 % nemocných [32] a nejvyšší incidence dosahuje u nádorů prsu, ledvin, plic a mnohočetného myelomu [33].

Nejčastějším patofyziologickým mechanizmem MAH je sekrece PTHrP (ParaTHormon-related Peptide) nádorovými buňkami. Tento stav nazývaný také humorní hyperkalcemie malignit (HHM) je typickým příkladem paraneoplastického syndromu a způsobuje až 80 % všech hyperkalcemií u nádorových onemocnění, a to zejména u skvamozních karcinomů (plic, hlavy a krku), neoplazií ledvin, prsu, močového měchýře a ovarálních karcinomů. Bývá známkou pokročilého stadia onemocnění a nepříznivé prognózy [34]. PTHrP účinkuje obdobně jako parathormon (PTH) cestou vazby na PTH1 receptory v cílových tkáních: zvyšuje resorpci kalcia z kostí a jeho retenci v distálních tubulech ledvin. Vzhledem k strukturálnímu odlišnostem PTHrP a PTH však nedochází u HHM k významné stimulaci produkce 1,25-dihydroxvitaminu D ( $D_3$ ), a tedy zvýšené intestinální resorpci kalcia. Typickým **laboratorním nálezem** v případě HHM je kromě hyperkalcemie také snížená hladina PTH (zpětnovazební suprese) a normální či snížená hladina kalcitoninu. Stanovení hladiny PTHrP může mít prognostický

význam – PTHrP lze považovat za biomarker malignity (tumorózní marker), případně může predikovat terapeutickou odpověď na léčbu bisfosfonáty [35].

Kostní metastázy maligních onemocnění způsobují lokální osteolýzu parakrinním působením vybraných cytokinů (IL1, IL3, IL6, IL8, lokálně produkovaný PTHrP, Receptor Activator of Nuclear factor κ-B Ligand – RANKL, macrophage inflammatory protein 1a aj.) stimulujících osteoklasty k resorpci kosti. Důsledkem je opět hyperkalcemie, zpětnovazebná suprese PTH, normální či snížená hladina kalcitoninu. Tato příčina MAH je přítomna u přibližně 20 % pacientů s nádorovým onemocněním – solidními tumory s kostními metastázami, mnohočetným myelomem a méně často i některými lymfomy a leukemiemi [36,37].

Excesivní produkce 1,25-dihydroxvitaminu D (kalcitonin,  $D_3$ ) aktivovanými mononukleáry vedoucí k zvýšené intestinální resorpci kalcia je vzácnou příčinou MAH (< 1 %) [32]. Nesuprimovaná extrarenální produkce kalcitoninu je důvodem též všech hyperkalcemií u Hodgkinova lymfomu a až třetiny hyperkalcemií u non-Hodgkinových lymfomů [38,39].

Pouze raritně dochází k ektopické sekreci parathormonu (PTH) nádorovými buňkami. MAH způsobená tímto mechanizmem je popsána např. u ovarálních karcinomů, malobuněčného a skvamozního karcinomu plic, primitivních neuroektodermálních tumorů, papilárních karcinomů štítné žlázy, rhabdomyosarkomu a karcinomu pankreatu [40]. V těchto případech je sérová hladina PTH zvýšená a primární malignita bývá zjištěna během diagnostiky domnělého adenomu příštiných tělisek.

**Klinická manifestace** hyperkalcemie je nespecifická a často zastřená příznaky a symptomy vlastního nádorového onemocnění. Může zahrnovat kvantitativní a kvalitativní poruchu vědomí (letargie, zmatenosť, somnolence až kóma), obstipaci, hypovolemii či arytmie (EKG: prodloužení PR intervalu, rozšíření QRS, zkrácení QT intervalu, raménkové blokády, bradyarytmie při extrémní hyperkalcemii  $> 3,75 \text{ mmol/l}$ ). Příznaky hyperkalcemie jsou více vztázeny k dynamice vzestupu kalcemie a stavu volemie (hypovolemie) než k její absolutní hodnotě [17].

**Diagnostické** je stanovení hladiny ionizovaného kalcia ( $\text{Ca}_i > 1,29 \text{ mmol/l}$ ) a případně i PTH (iPTH). Hladina celkového kalcia významně ovlivňuje vazba na bílkoviny (hladina albuminu, případně kalcium vázající paraprotein u mnohočetného myelomu) a divalentní anionty (fosfát) [41].

Základem **léčby** je kontrolovaná rehydratace/volumexpanze balancovaným krystaloidním roztokem neobsahujícím kalcium (!) s kontrolou diurézy (cíl 150–200 ml/hod). Již pouze toto opatření může vést k normalizaci kalcemie až u 30 % nemocných [17]. Také je nutné ukončení další/jiné léčby, která může přispívat k hyperkalcemii (thiazidová diureтика, lithium, kličková diureтика – volumdeplexe, výživové doplňky s vysokým obsahem kalcia aj.). U symptomatických hyperkalcemii současně aplikujeme (lososí) kalcitonin (iniciální dávka 4–8 IU/kg

intranažálně, v případě pozitivní terapeutické odpovědi dále stejná dávka každých 6–12 hod) a současně bisfosfonát (zolendronát). Normalizace volemie a aplikace kalcitoninu vede obvykle ke snížení kalcemie během 12–48 hod. Následně se již uplatní efekt bisfosfonátů v léčbě a preventi rekurence hyperkalcemie. Kalcitonin je léčbou bezpečnou a netoxicou, účinek nastupuje přibližně 4–6 hod po aplikaci a očekávaný ideální pokles kalcemie je o 0,3–0,5 mmol/l po jedné dávce. Vzhledem k rychlému rozvoji tachyfylaxe (downregulace receptorů) je efekt kalcitoninu časově limitován (48 hod). Problém je v současnosti jeho dostupnost v ČR. Bisfosfonáty inhibují kostní resorpci zprostředkovovanou osteoklasty. Mezi dostupnými bisfosfonáty je za lék volby v současnosti považován zolendronát (kyselina zolendronová – ZA). Iniciální dávka ZA je 4 mg intravenózně; preventi rekurence MAH (případně i primární prevence MAH) dosáhneme opakováním podání identické dávky po 3–4 týdnech. Efekt na normalizaci kalcemie lze již po první dávce očekávat u 85–90 % nemocných (v porovnání s asi 70 % při léčbě pamidronátem) [42]. Potenciálním a nejvyšším rizikem léčby bisfosfonátů je jejich nefrotoxicita. Jejich užití u nemocných s renální insuficíencí je možné (risk-benefit ratio). Při významném poškození funkce ledvin ( $S_{\text{krea}} > 400 \mu\text{mol/l}$  anebo  $\text{Cl}_{\text{krea}} < 25–30 \text{ ml/min}$ ) je však již minimálně sporné, i když je dokumentováno jejich bezpečné užití i u hemodialyzovaných nemocných [43]. Dalším možným nežádoucím účinkem dlouhodobé léčby ZA je osteonekroza dolní čelisti, a to zvláště u pacientů s mnohočetným myelomem či metastatickým kostním postižením. U nemocných s lymfomy a extrarenální nádorovou nadprodukci kalcitriolu (a chronickými granulomatzními chorobami – např. sarkoidóza) je indikovaná léčba glukokortikoidy – např. metylprednizolon (20–100 mg/den perorálně či intravenózně) nebo jiným kortikosteroidem v ekvivalentní dávce [17]. Efekt tohoto léčebného opatření nelze očekávat dříve než za několik dní – mechanizmem účinku je redukce tumorózní masy, a je tedy nezbytné současně užít obecná doporučení pro léčbu symptomatické hyperkalcemie popsaná výše. Tento postup může být navíc spojen s rizikem rozvoje syndromu nádorového rozpadu (viz výše). Těžkou symptomatickou MAH refrakterní k léčbě ZA či u nemocných s kontraindikací podání bisfosfonátů (po-kročilá porucha funkce ledvin) lze ovlivnit podáním humánní monoklonální protilátky proti RANKL – denosumabu (Xgeva) [44]. Kalcimimetika (v současné době je dostupný pouze Cinacalcet) se mohou uplatnit v léčbě hyperkalcemie u pacientů s karcinomem příštitních tělisek a nadprodukci PTH. Cinacalcet zvyšuje citlivost kalciových receptorů příštitních tělisek na extracelulární kalcium a zpětnovazebně tak inhibuje sekreci PTH.

Hemodialýza je léčbou volby u těžkých symptomatických MAH a současném postižení funkce ledvin anebo srdečním selháním, v těchto případech není ani kontrolovaná hydratace bezpečná. Současně lze zvážit užití hemodialýzy vždy u život ohrožující hyperkalc-

emie jako opatření s velmi dobrým a rychlým efektem [32]. Podmínkou je samozřejmě použití nízkokalciových, resp. bezkalciových dialyzačních roztoků.

### Hyperviskózní syndrom

Hyperviskózní syndrom (HVS) je klinickým důsledkem zvýšené viskozity krve. Tato změna reologických vlastností je způsobena vysokým obsahem proteinů, obvykle imunoglobulinů. Nejčastější příčinou je Waldenströmová makroglobulinemie (až 85 %) a mnohočetný myelom (MM). HVS je však popisován i u MM s klonální produkcí pouze lehkých řetězců k [45]. Zvýšená viskozita krve může být též následkem zvýšeného počtu buňčných elementů u hyperproliferativních onemocnění jakými jsou leukemie a některé myeloproliferativní syndromy (MPS; např. polycytemia vera – PV). Pokud je příčinou hyperviskozitu zvýšení počtu leukocytů, nazýváme tento stav hyperleukocytózu. Je-li navíc i symptomatický, pak leukostázu [46,47].

Klasická triáda klinických **příznaků** HVS zahrnuje neurologické poškození, poruchy vizu a krvácení. Neurologické příznaky zahrnují bolesti hlavy, nystagmus, vertigo, ataxii, parestezie, křeče/epilepsii a kvalitativní i kvantitativní poruchu vědomí variabilní tíže. Poruchy vízu jsou zapříčiněny okluzemi retinálních cév. Vazba paraproteinů na povrch trombocytů vede k jejich dysfunkci a slizničnímu a kožnímu krvácení charakteru purpury. Dalšími méně častými projevy či důsledky HVS jsou kongestivní srdeční selhání/dysfunkce, akutní postižení plic (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS), akutní tubulární nekróza s poruchou funkce ledvin, případně až multiorgánové selhání [45].

HVS je klinickou diagnózou postavenou na souboru příznaků s korespondujícími laboratorními výsledky a případnými nálezy z cílených zobrazovacích vyšetření. Paraproteinemie (a její klonalita) je snadno detekovatelná imunoelektroforézou séra. Častými doprovodnými abnormalitami jsou (pseudo)hyponatremie, hyperkalemie a hyperfosfatemie.

Plazmaferéza (PF; také Plasma EXchange – PEX) je nejrychlejší a nejúčinnější metoda k redukcii viskozity plazmy. Zvláště v případě excesu IgM vede k rapidnímu poklesu hladiny paraproteinu, jelikož jsou multimery IgM lokalizované preferenčně intravaskulárně. IgA a IgG naopak vyžadují velkobjemové (1,5násobku objemu krevní plazmy nemocného) a frekventní PF vzhledem k postupné redistribuci těchto Ig z extravaskulárního kompartmentu. PF by měla být opakována denně do ústupu klinických projevů HVS [48,49]. Při akutní nedostupnosti PF u významně symptomatických nemocných (orgánové poškození/sejhání) lze jako dočasné opatření zvolit venepunkci (asi 500 ml krve) s náhradou objemu balancovaným krystaloidním roztokem. Tento postup lze použít i v případech myeloproliferativních onemocnění zejména PV s cílem udržet hematokrit < 45 % [50]. Nezbytnou součástí komplexní léčby HVS je samozřejmě terapie základního onemocnění, která vede ke snížení patologické produkce paraproteinu či klonální expenze krevních elementů (MPS, leukémie).

## Hyperleukocytóza a leukostáza

Hyperleukocytózou označujeme laboratorní abnormalitu s počtem leukocytů  $> 50 \times 10^9/l$ . Leukostáza je náležavým stavem s extrémní leukocytózou a současnými známkami poruchy tkáňové perfuze a orgánového poškození (symptomatická hyperleukocytóza). Incidence hyperleukocytózy a leukostázy závisí na typu hematologické malignity. Obecně je leukostáza častější u leukemií s velkými blasty s malou deformabilitou. Incidence hyperleukocytózy u nemocných s akutní myeloidní leukemií (AML) je přibližně 10–20 %, nejvyšší je u myelomonocytární AML (FAB-M4), monocytární AML (FAB-M5) a mikrogranulární varianty akutní promyelocytární leukemie (APL; FAB-M3). Riziko leukostázy významně roste s počtem leukocytů  $> 100 \times 10^9/l$ . U akutní lymfoblastické leukemie (ALL) nacházíme hyperleukocytózu až u 30 % nemocných, častěji dětí a jedinců do 20 let, mužů a T-lymfocytární ALL, ale leukostáza je vzácná. Pacienti s chronickou myeloidní leukemií (Chronic Myeloid Leukemia – CML) se typicky prezentují hyperleukocytózou s mediánem počtu leukocytů  $100 \times 10^9/l$ . Jedná se o polymorfonukleáry, metamyelocyty a myelocyty. Symptomy leukostázy jsou nejčastěji pozorovány u jedinců s blastickou krizí CML. Rovněž nemocní s chronickou lymfatickou leukemii (Chronic Lymphatic Leukemia – CLL) mají velmi často vysoký počet leukocytů, který je však tvořen malými lymfocyty, a tak je u nich leukostáza velmi raritní (alespoň do leukocytů  $< 400 \times 10^9/l$ ) [47].

**Patofyziologie** leukostázy není zcela jasná. Porucha mikrocirkulace vedoucí ke tkáňové hypoperfuzi může být způsobena mechanicky okluzí hyperviskozní krve při přítomnosti excesivního počtu krevních elementů. Tento stav může dále zhoršit transfuze erytrocytů nebo diuretická léčba. Lokální tkáňová hypoxemie může být také způsobena či zhoršena vysokou metabolickou aktivitou blastů a parakrinními účinky některých jimi produkovaných cytokinů. Blasty mohou být také zodpovědné za přímé poškození tkání v důsledku jejich extravazální migrace [47,51].

Leukostáza může postihnout kterýkoliv orgán či tkán. Hlavními klinickými příznaky a současně přičinami úmrtí bývá postižení plic (30 %) a CNS (40 %) [47]. Plicní postižení je charakterizováno dušností a hypoxemií s doprovodnými difuzními plicními infiltráty. Neurologické příznaky jsou identické s těmi, které byly popsány u HVS (viz výše). Přibližně 80 % nemocných s leukostázą je febrilních ( $> 39 ^\circ\text{C}$ ) v důsledku inflamatorní reakce vyvolané endoteliální dysfunkcí nebo současně probíhající infekcí. Málo časté jsou známky myokardiální ischemie, poškození ledvin, priapizmus, končetinové či viscerální ischemie [47].

**Diagnóza** leukostázy je empirická. Je na ni nutné myslit především u pacientů, u kterých je leukemie s hyperleukocytózou komplikována zejména rozvojem respiračních a neurologických symptomů, které jsou důsledkem tkáňové hypoxie. Za pozornost stojí fakt, že vystupňovaná metabolická aktivita excesivního množství blastů může

vést k preanalytickému snížení parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi ( $\text{paO}_2$ ). Za této situace je přesnější metodou k hodnocení oxygenace pulzní oxymetrie. Poměrně často se také můžeme setkat s hyperlaktatemií, která (pomineme-li jiné časté příčiny) bývá způsobena preferencí anaerobní glykolýzy nádorovými buňkami/blasty (tzv. Warburgerův efekt) anebo deficitem thiaminu či riboflavinu [52,53]. Zhruba 40 % nemocných s hyperleukocytózou/leukostázou má známky diseminované intravaskulární koagulace (DIC) [47]. Až u 10 % těchto pacientů můžeme pozorovat i další laboratorní abnormality dané spontánním TLS [47], jak byly popsány výše. Můžeme se také setkat s pseudohyperkalemii v důsledku preanalytického (in vitro) uvolnění draslíku z blastů. Tomuto fenoménu lze předejít odběrem a analýzou heparinizované plazmy.

Leukostáza je život ohrožující komplikací vybraných hematologických malignit onemocnění. Mortalita neléčené leukostázy s orgánovým postižením je až 40 % v 1. týdnu a není zřejmě závislá na tíži hyperleukocytózy. Při koincidenci respiračního selhání a významného neurologického deficitu dosahuje smrtnost v 1. týdnu až 90 % [54]. Léčba tedy musí být neodkladná a agresivní. Jejím základem je tzv. cytoredukce. Ideálním prostředkem k dosažení snížení počtu leukocytů je cílená indukční chemoterapie (remisi-indukující chemoterapie). Jelikož je hyperleukocytóza a ev. leukostáza většinou primomanifestací do té doby nediagnostikované hematologické malignity, není v těchto situacích často známa detailní biologická povaha onemocnění, a nelze tedy zvolit adekvátní cílenou chemoterapii. V těchto případech lze k cytoredukci použít nespecifickou léčbu hydroxyureou. Hydroxyurea je antimetabolit selektivně inhibující ribonukleosiddifosát reduktázu, a zabraňuje tak v průběhu buněčného cyklu konverzi ribonukleotidů na deoxyribonukleotidy. Role leukaferézy v léčbě hyperleukocytózy/leukostázy je na základě dostupných literárních dat kontroverzní. Rozhodnutí o jejím využití patří do rukou specializovaného pracoviště. Nemocní s hyperleukocytózou jsou ve významném riziku rozvoje akutního TLS. Spolu s cytoredukční léčbou je nezbytné zahájit i prevenci TLS (viz výše).

## Engraftment syndrom

Engraftment syndrom (ES) je neinfekční vzácná komplikace vyskytující se po alogenní transplantaci kostní dřeně (BMT)/kmenových buněk krvetvorby (SCT) [55]. ES se obvykle rozvíjí 7–11 dní po BMT/SCT v období repařace krvetvorby, resp. granulopoézy [56]. Patofyziologie není dostatečně objasněna. Předpokládaným mechanismem je nežádoucí cytokinová interakce (IL2, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , IL8, IL6, M-CSF a erythropoetin) vedoucí k endoteliální dysfunkci a významnému nárůstu kapilární permeability a sekvestraci neutrofilů v plicním řečišti [57]. Charakteristické jsou neinfekční febrilie, makulopapulózní kožní exantém, difuzní plicní postižení a orgánové dysfunkce [58]. Plicní postižení v rámci ES je označováno jako Peri-Engraftment Respiratory Distress Syndrome (PERDS). Je charakterizováno horečkou, hypoxemií, bi-

laterálními plicními infiltráty (opacity) a současnou absencí infekce, retence tekutin či kardiální dekompenzace. Přibližně třetina nemocných má současně otoky (zejména dependentních partií), (neinfekční) průjem anebo difuzní alveolární krvácení (DAH) [56,59]. Odhadovaná mortalita PERDS je přibližně 26 % [56,59].

**Diagnóza** PERDS je možná na základě přítomnosti popsaných (nespecifických) symptomů a nálezů a po vyloučení jiných etiologií, zejména infekční. Ve většině případů lze však předpokládat koincidenci zejména s infekčním postižením plíc či se sekundárním ARDS při sepsi se zdrojem mimo respirační trakt/plíce. V rámci diferenciální diagnostiky lze při absenci kontraindikací (risk/benefit ratio) doporučit diagnostické bronchoskopické vyšetření s bronchoalveolární laváží (mikrobiologické vyšetření, FCM aj).

**Terapie** těžkého PERDS spočívá v aplikaci kortikosteroidů (např. metylprednisolon 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti/den do rezoluce plicního postižení). Umělá plicní ventilace a další podpůrná léčba by měla respektovat současná doporučení [60].

### Cytokine release syndrom

Syndrom uvolnění cytokinů (Cytokine Release Syndrome – CRS) je nejvýznamnější a potenciálně život ohrožující komplikací moderní cílené léčby (imunoterapie/targeted therapy) malignit. Tato unikátní léčba, ke které patří např. blinatumomab (bispecifická anti-CD3/CD19 protilátká, tzv. T-cell engager) či T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem pro CD19 (Chimeric Antigen Receptor T-cells – CAR-TC) prokazuje velkou účinnost v léčbě relabujících či refrakterních ALL (kompletní remise ve 45–93 %) [61–63]. Incidence CRS variabilní týž se při této léčbě pohybuje od 50 % (blinatumomab) do 100 % (CAR-TC) [64].

Aktivace T-lymfocytů navozená těmito prostředky může být velmi excesivní a vede k extenzivnímu uvolnění proinflamatorních cytokinů (INFγ, IL6, IL10 a sIL2R aj.). Současně dochází k elevaci obecných markerů systémové inflamace (CRP, PCT, feritin). Klinické příznaky jsou obtížně odlišitelné především od sepse [64].

**Léčba** CRS se po podání blinatumomabu či CAR-TC kriticky odlišuje. Jelikož má blinatumomab velmi krátký biologický poločas (podání probíhá v kontinuální infuzi), lze jeho aplikaci již při prvních známkách CRS (zpravidla horečky) kdykoliv přerušit a zabránit tak plnému rozvoji CRS s šokem a orgánovým postižením. Po odeznění příznaků je možné v podání pokračovat. CAR-TC jsou speciálně připravovány pro každého unikátního nemocného a po jejich jednorázové aplikaci jsou schopny další klonální expanze in vivo až o několik řádů. Cena této léčby je astronomická. V cirkulaci mohou následně perzistovat měsíce až dokonce roky [65]. Tradiční postupy adjustace dávky při nežádoucích účincích nelze tedy použít. Navíc, snaha předcházet, mitigovat a léčit známky CRS významně limituje protinádorovou aktivity CAR-TC [64]. Vzhledem k unikátnosti aplikované CAR-TC terapie je vždy nezbytné vyloučit jiné alterna-

tivy zmíněných klinických projevů – nejčastěji tedy infekční komplikaci, sepsi, septický šok. To však bývá ve většině případů vzhledem k identickým patofiziologickým mechanismům nemožné. Na druhou stranu, CRS může být život ohrožujícím stavem, není tedy na místě se zahájením adekvátní léčby dlouho otálet. Ideální je ji zahájit ještě před rozvojem orgánového postižení. V případě CAR-TC asociovaného CRS je lékem volby tocilizumab, protilátka proti IL6 [64]. Tento postup umožňuje relativně zachovat efektivitu CAR-TC při současném kontrole symptomů CRS v porovnání s léčbou kortikosteroidy [64]. Kortikosteroidy (dexametazon) jsou pak lékem volby v prevenci a terapii CRS indukovaného blinatumomabem. U těžké, život ohrožující a kortikorezistentní formy lze zvážit aplikaci tocilizumabu [64].

### Závěr

S rostoucí incidencí nádorových onemocnění je bezprostředně spojena zvyšující se prevalence akutních komplikací, z nichž mohou mnohé vést k významné deterioraci zdravotního stavu nemocných s potřebou intenzivní a resuscitační péče. Tyto stavy zahrnují jak běžné zdravotní komplikace, tak i situace specifické pro maligní onemocnění a jejich léčbu. Jejich znalost, pečlivé klinické sledování stavu a jeho vývoje, indikace a správná interpretace laboratorních vyšetření a výsledků zobrazovacích metod současně s včasným zahájením adekvátních preventivních a léčebných opatření má potenciál ve snížení morbidity a mortality této populace pacientů. Esenciální je také úzká spolupráce onkologů/hematoonkologů a intenzivistů.

*Podpořeno: Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (PROGRES – projekt Q39), Projektem CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_019/0000787, Centrum výzkumu infekčních onemocnění, udělený MŠMT, financovaný EFRR, Projektem institucionálního výzkumu MZČR – FNPI 00669806.*

### Literatura

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe 2003. Ann Oncol 2007; 18(3): 581–592. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdl498>>.
2. Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. Ann Oncol 2007; 18: (Suppl 1): i3–i8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdl443>>.
3. Coleman MP, Quaresma H, Berrino F et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). Lancet Oncol 2008; 9(8): 730–56. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70179-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70179-7)>.
4. Kinsey T, Jemal A, Liff J et al. Secular trends in mortality from common cancers in the United States by educational attainment, 1993–2001. J Natl Cancer Inst 2008; 100(14): 1003–1012. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djn207>>.
5. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL et al. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. Crit Care 2009; 13(1): R15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc7713>>.
6. Puxty K, McLoone P, Quasim T et al. Risk of critical illness among patients with solid cancers: a population-based observational study. JAMA Oncol 2015; 1(8): 1078–1085. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamaonc.2015.2855>>.

7. Karvunidis T, Lysák D, Matějovič M. Dospělý onkologický nemocný v intenzivní péči. Je již čas říci "ano, zvážíme to" než říkat "ne"?! Anest Intenziv Med 2017; 28(6): 346–353.
8. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second national institute of allergy and infectious disease/food allergy and anaphylaxis network symposium. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(2): 391–397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303>>.
9. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2004; 114(2): 371–376. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.029>>.
10. McCurdy MT, Mitarai T, Perkins J. Oncologic emergencies, Part I: Spinal cord compression, superior vena cava syndrome, and pericardial effusion. Emerg Med Pract 2010; 12(2): 1–22.
11. Imazio M, Demichelis B, Parrini I et al. Relation of acute pericardial disease to malignancy. Am J Cardiol 2005; 95(11): 1393–1394. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.01.094>>.
12. Sampat K, Rossi A, Garcia-Gutierrez V et al. Characteristics of pericardial effusions in patients with leukemia. Cancer 2002; 116(10): 2366–2371. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24946>>.
13. Patel J, Sheppard MN. Primary malignant mesothelioma of the pericardium. Cardiovasc Pathol 2011; 20(2): 107–109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2010.01.005>>.
14. Karam N, Patel P, de Filippi C. Diagnosis and management of chronic pericardial effusions. Am J Med Sci 2001; 322(2): 79–87.
15. Kunitoh H, Tamura T, Shibata T et al. A randomised trial of intrapericardial bleomycin for malignant pericardial effusion with lung cancer. Br J Cancer 2009; 100(3): 464–469. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604866>>.
16. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: Clinical characteristics and evolving etiology. Medicine (Baltimore) 2006; 85(1): 37–42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000198474.99876.f0>>.
17. McCurdy MT, Shanholz CB. Oncologic emergencies. Crit Care Med 2012; 40(7): 2212–2222. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31824e1865>>.
18. Behl D, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies. Crit Care Clin 2010; 26(1): 181–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2009.09.004>>.
19. Kim HC, Chung JW, Park SH et al. Systemic-to-pulmonary venous shunt in superior vena cava obstruction: Depiction of computed tomography venography. Acta Radiol 2004; 45(3): 269–274.
20. Marcy PY, Magné N, Bentolila F et al. Superior vena cava obstruction: Is stenting necessary? Support Care Cancer 2001; 9(2): 103–107.
21. Wilson LD, Dettarbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. N Engl J Med 2007; 356(18): 1862–1869. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp067190>>. Erratum in N Engl J Med 2008; 358(10): 1083.
22. Yu JB, Wilson LD, Dettarbeck FC. Superior vena cava syndrome – a proposed classification system and algorithm for management. J Thorac Oncol 2008; 3(8): 811–814. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318104791>>.
23. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A et al. TLS expert panel: Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant disease: An expert TLS panel consensus. Br J Haematol 2010; 149(4): 578–586. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08143.x>>.
24. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK et al. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. Am J Med 2004; 116(8): 546–554. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.09.045>>.
25. Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy and renal failure. N Engl J Med 2003; 349(10): 1006–1007. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200309043491020>>.
26. Lameire NH, Flombaum CD, Moreau D et al. Acute renal failure in cancer patients. Ann Med 2005; 37(1): 13–25.
27. Coiffier B, Altman A, Pui CH et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 2008; 26(16): 2767. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0177>>. Erratum in J Clin Oncol. 2010; 28(4): 708.
28. Darmon M, Guichard I, Vincent F et al. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. Leuk Lymphoma 2010; 51(2): 221–227. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/10428190903456959>>.
29. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 2004; 127(1): 3–11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x>>.
30. Coiffier B, Mounier N, Boloňa S et al. Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte trial on rasburicase activity in adult lymphoma: Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 study. J Clin Oncol 2003; 21(23): 4402–4406. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.04.115>>.
31. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood 2001; 97(100): 2998–3003. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood.v97.10.2998>>.
32. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005; 352(4): 373–379. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp042806>>.
33. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK et al. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. Cancer Med 2016; 5(8): 2091–2100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/cam.4.749>>.
34. Pecherstorfer M, Schilling T, Blind E et al. Parathyroid hormone-related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78(5): 1268–1270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.78.5.8175989>>.
35. Gurney H, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcæmia. Lancet 1993; 341(8861): 1611–1613. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90756-7](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(93)90756-7)>.
36. Horowitz MJ et al. Non-parathyroid hypercalcæmia. In: Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism, 8th ed. Rosen CJ (ed), Bouillon R (ed) et al. Wiley-Blackwell Pub 2013: 562. ISBN 978-1118453889.
37. Terpos E, Christoulas D, Gavriatopoulou M. Biology and treatment of myeloma related bone disease. Metabolism 2018; 80: 80–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1096/j.metabol.2017.11.012>>.
38. Seymour JF, Gagel RF. Calcitonin: the major humoral mediator of hypercalcæmia in Hodgkin's disease and non- Hodgkin's lymphomas. Blood 1993; 82(5): 1383–1394.
39. Roodman GD. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. Cancer 1997; 80(8 Suppl): 1557–1563. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971015\)80:8;<1557::aid-cncr5>3.3.co;2-k](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8;<1557::aid-cncr5>3.3.co;2-k)>.
40. McCurdy MT, Mitarai T, Perkins J. Oncologic emergencies, Part II: Neutropenic fever, tumor lysis syndrome, and hypercalcæmia of malignancy. Emerg Med Pract 2010; 12(3): 1–26.
41. Slomp J, van der Voort PH, Gerritsen RT et al. Albumin-adjusted calcium is not suitable for diagnosis of hyper- or hypocalcæmia in the critically ill. Crit Care Med 2003; 31(5): 1389–1393. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000063044.55669.3C>>.
42. Major P, Lortholary A, Hon J et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcæmia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 2001; 19(2): 558–567. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.558>>.
43. Trimarchi H, Lombi F, Forrester M et al. Disodium pamidronate for treating severe hypercalcæmia in a hemodialysis patient. Nat Clin Pract Nephrol 2006; 2(8): 459–463; quiz 464. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncpneph0248>>.

- 44.** Lipton A, Stopeck A, Von Moos R et al. A meta-analysis of results from two randomized, double-blind studies of denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): 9015. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.28.15\\_suppl.9015](http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.9015)>.
- 45.** Lewis MA, Wahner-Hendrickson A, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(5): 287–314. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3322/caac.20124>>.
- 46.** Mullen EC, Wang M. Recognizing hyperviscosity syndrome in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin J Oncol Nurs* 2007; 11(1): 87–95. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1188/07.CJON.87-95>>.
- 47.** Porcu P, Cripe LD, Ng EW et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000; 39(1–2): 1–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/10428190009053534>>.
- 48.** Leblond V, Kastritis E, Advani R et al. Treatment recommendations from the Eight international workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2016; 128(10): 1321–1328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-04-711234>>.
- 49.** Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31(3): 149–162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jca.21470>>.
- 50.** Marchioli R, Finazzi G, Specchia G et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013; 368(1): 22–33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1208500>>.
- 51.** Stucki A, Rivier AS, Gikic M et al. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood* 2001; 97(7): 2121–2129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood.v97.7.2121>>.
- 52.** Friedenberg AS, Brandoff DE, Schiffman FJ. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(4): 225–232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318125759a>>.
- 53.** Dhuo S, Dadhich RK, Porporato PE et al. Multiple biological activities of lactic acid in cancer: influences on tumor growth, angiogenesis and metastasis. *Curr Pharm Dis* 2012; 18(10): 1319–1330.
- 54.** Porcu P, Danielson CF, Orazi A et al. Therapeutic leukapheresis in hyperleucocytic leukemias: lack of correlation between degree of cytoreduction and early mortality rate. *Br J Haematol* 1997; 98(2): 433–436.
- 55.** Franquet T, Müller NL, Lee KS et al. High-resolution CT and pathologic findings of noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(2): 629–637. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.184.2.01840629>>.
- 56.** Capizzi SA, Kumar S, Huneke NE et al. Peri-engraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(12): 1299–1303. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1703075>>.
- 57.** Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(4): 469–475. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2014.296>>.
- 58.** Hong KT, Kang HJ, Kim NH et al. Peri-engraftment syndrome in allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(4): 523–528. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2012.171>>.
- 59.** Afessa B, Tefferi A, Litzow MR et al. Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(10): 1364–1368. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200208-792OC>>.
- 60.** Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 2017; 195(9): 1253. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST>>.
- 61.** Maude SL, Frey N, Shaw PA et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(16): 1507–1517. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1407222>>.
- 62.** Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Investig* 2016; 126(6): 2123–2138. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI85309>>.
- 63.** Topp MS, Gokbuget N, Stein AS et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 57–66. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71170-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71170-2)>.
- 64.** Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016(1): 567–572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/ashedu-2016.1.567>>.
- 65.** Maus MV, Grupp SA, Porter DL et al. Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. *Blood* 2014; 123(17): 2625–2635. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-11-492231>>.
- 66.** Truhlář A, Černý V, Černá Pařízková R et al. Doporučené postupy pro resuscitaci ERC 2015: Souhrn doporučení. *Urgent Med* 2015; Suppl 2015.

**MUDr. Thomas Karvunidis, Ph.D.**

✉ [karvunidist@fnpplzen.cz](mailto:kavunidist@fnpplzen.cz)

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

[www.fnpplzen.cz](http://www.fnpplzen.cz)

Doručeno do redakce 17. 7. 2018

Přijato po recenzi 28. 1. 2019

# Mimotělní eliminační metody v toxikologii: 1. část

Jaroslav Raděj<sup>1,2</sup>, Jan Horák<sup>1,2</sup>, Martin Harazim<sup>1,2</sup>, Martin Matějovič<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup>Biomedicínské centrum LF UK Plzeň

## Souhrn

Podpora eliminace noxy mimotělní očišťovací metodou je jedna z pokročilých intervencí v managementu péče o pacienta s intoxikací. Její obecné indikace vycházejí z podstaty kinetiky noxy, konkrétní indikace potom ze závažnosti průběhu otravy. V první části přehledového textu se věnujeme podrobněji jednotlivým možnostem extrakorporální eliminace v toxikologii a dále jejímu konkrétnímu využití v případě otravy lithiem, salicylátů nebo předávkování dabigatranem. Cílem tohoto přehledu je usnadnit roli klinika a nefrologa v rozhodování o nasazení tohoto invazivního postupu, přiblížit a sdružit stávající doporučení existujících autorit, vyzdvihnout podstatné, upozornit na zásadní rozdíly v léčbě intoxikací konkrétními noxami.

**Klíčová slova:** hemodialýza – intoxikace – mimotělní eliminace – otrava – předávkování

## Extracorporeal removal techniques in toxicology: part 1

### Summary

Supporting clearance of a toxic substance by an extracorporeal removal technique is one of the advanced treatment methods applied in poisoned patient management. General indications stem from toxicokinetics of the poison while individual indications are determined by poisoning severity. The first part of this review deals in detail with particular options of extracorporeal treatment in toxicology and also with its specific application when treating lithium and salicylates poisoning or dabigatran overdose. The aim of this review is to facilitate the clinician's and nephrologist's decision making whether to indicate this invasive procedure, to communicate and summarize the existing recommendations and to highlight the most important ways of how to treat poisoning by specific toxic substances.

**Key words:** extracorporeal treatment – hemodialysis – intoxication – overdose – poisoning

## Úvod

Intoxikace biologickými či chemickými látkami a častěji léky a návykovými látkami jsou v nezanedbatelné míře přičinou poruchy vědomí a kritického stavu pacienta, zřídka i příčinou úmrtí, zejména v případech intoxikací úmyslných. Lidé stále znova ověřují Paracelsovu definici jedu, totiž že odpovídající dávka činí z každé sloučeniny noxu, a je tím rozdílem mezi lékem a jedem. Problematika klinické toxikologie se nutně opírá o postupy urgentní a intenzivní medicíny. Pohled na závažnost některých intoxikací se mění díky extenzivním možnostem orgánové podpory v moderní medicíně, nevyjímaje mimotělní podporu krevního oběhu a membránovou oxygenaci (ExtraCorporeal Life Support/ ExtraCorporeal Membrane Oxygenation – ECLS/ECMO) pro případ závažné kardiovaskulární nebo plícní toxicity. Dříve letální dávky toxinů jsou dnes relativizovány. Incidence otrav různými noxami kopíruje vývoj farmakoterapie v medicíně a některé léky se i z pohledu toxikologie stávají historií, nové přicházejí. Nefrolog je vedle toxikologa další osobou často dotazovanou, zda je možné

odstranění toxinu hemodialýzou či jiným způsobem, a stojí u indikace hemoeliminační metody. Akutní či chronická intoxikace je spíše marginální indikací těchto metod. Hemodialýza byla z této indikace poprvé použita v roce 1951 v Georgetown University Hospital u pacienta se závažnou otravou acetyl salicylovou kyselinou, tehdy nemocný bohužel nepřežil pro selhání dechu. V minulých desetiletích podle americké národní databáze Toxic Exposure Surveillance System byl zaznamenán zjavný nárůst indikace hemodialýzy v léčbě intoxikací, současně ústup od další extrakorporální očišťovací metody, hemoperfuze, zcela vymizelo použití peritoneální dialýzy v toxikologické indikaci [1]. Důvodem změn je nepochybně převažující zkušenosť s hemodialýzou, její široká dostupnost, vývoj vysoce účinných syntetických dialyzátorů i dialyzačních katétrů umožňujících vysoký krevní průtok. Účinnost hemodialýzy se tak v mnoha případech přiblížila dříve suverénní hemoperfuzi. Podle Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System z roku 2016 byla hemodialýza z toxikologické

indikace použita v pouhém 0,13 %, nasazení jiných extrakorporálních očišťovacích metod bylo zanedbatelné [3]. V Evropě a ČR situace nebude výraznějiná. Neblahé renesance se mimotělní eliminace v toxikologii dočkala v ČR v době masové metanolové aféry v roce 2012, kdy byla hemodialýza v různé modalitě použita u 80 ze 100 hospitalizovaných pacientů.

**Pěci o intoxikovaného pacienta** lze zjednodušeně shrnout v několika bodech. **Sledování pacienta a podpůrná léčba** je základem a v převaze případů i jedinou možností v managementu pacienta s otravou, musí odpovídat tíži a rizikům intoxikace, mnohdy je nutná v podmínkách monitorovaného lůžka jednotky intenzivní péče. Současně je nutné předejít případnému dalšímu sebepoškození pacienta s trvajícími suicidálními tendencemi. **Rychlá diagnostika** musí být založena na anamnestických a klinických informacích, přímé identifikaci noxy nebo rozpoznání konkrétního klinického syndromu, tzv. toxicodromu, a opírá se o laboratorní toxikologický screening, vyšetření acidobazické rovnováhy, identifikaci osmolálního či anion gapu (pojmy budou podrobněji vysvětleny v následujícím textu, příklady v tab. 1), popř. dyshemoglobinemie.

Ve snaze o zábranu vstřebání toxinu je na místě u akutních otrav dekontaminace zevně působící noxy či zvážení **dekontaminace zažívacího traktu**. **Gastrická laváž** je málo efektivní a může vést ke zvýšenému vstřebání toxické sloučeniny a snížené účinnosti aktivního uhlí. Má význam pouze v první hodině po požití noxy, výjimečně déle po požití léků zpomalujících žaludeční a střevní peristaltiku či tvořících bezoár, a to v případě požití letální dávky farmak a toxinů, u pacienta bez poruchy vědomí a zvýšeného rizika aspirace žaludečního obsahu. Je kontraindikována u rizika postižení zažívacího traktu, po požití některých látek nebezpečných z dalšího poškození pacienta při jejich potenciální aspiraci. Jednoznačně lze preferovat adsorpci toxinu **jednorázově podaným aktivním uhlím** univerzálně u většiny akutně požitých látek s výjimkami uvedenými v tab. 2 v dávce 0,5–1 g/kg (ne více než 50 g) ideálně do 1–2 hod od požití noxy, pozdější podání je méně účinné, přesto je i v tomto případě doporučeno. Znovu zde platí kontraindikace v případě rizika aspirace, v případě poruchy střevní činnosti. Emetika, laxativa ani vysoká klyzmata nejsou doporučena.

**Celková střevní laváž** velkým množstvím nevstřebatelného roztoku, zpravidla polyetylenglyku, podaného do nazogastrické sondy je podle americké i evropské toxikologické společnosti vyhrazena pro závažné intoxikace řízeně uvolňovanými či enterosolventními preparáty nebo toxinu neadsorbovatelnými aktivním uhlím. Je vyloučena při poruše střevní pasáže a integrity zažívacího traktu. V záloze zůstává **endoskopická evakuace** požitého letálního množství těžkého kovu nebo rozsáhlého farmakobezoáru.

Ne každou noxu lze neutralizovat **specifickým antidotem** interferujícím s toxinem samým, s jeho vstřebáním, distribucí, metabolizmem či s jeho působením na efektorovém receptoru. Seznam antidot je aktualizován na internetových stránkách národního toxikologického centra uvedeného níže.

**Podpora eliminace toxinu** je indikována v případech klinicky vážné intoxikace nebo požití natolik značného množství noxy, kvůli němuž je život a zdraví postižených ohroženo závažným průběhem otravy, pokud je omezena eliminace noxy přirozeným způsobem, pacientův stav se přes podpůrnou léčbu zhoršuje či jde o pacienta s významnou zdravotní limitací. Za těchto okolností převažuje přínos rizika některých zmíněných metod. **Opakování podání aktivního uhlí** (u dospělých 25 g po 2 hod nebo 50 g po 4 hod po dobu asi 12 hod) ve vhodných případech zajistí adsorpci pomalu uvolňovaných léčiv, přeruší enterohepatální okruh některých látek a může facilitovat transluminální difuzi toxinu z těla do lumen střeva a jeho vyloučení, hovoříme o střevní dialýze. Je indikováno pouze u některých otrav uvedených v tab. 2. Technika **forsirované diurézy** 3–6 ml/kg/hod dosažené současným podáním velkého objemu intravenózního krystaloidního roztoku a diuretické léčby je založena na předpokladu zvýšené eliminace toxinů podléhajících extenzivní tubulární reabsorpci, ne zvýšením samotné glomerulární filtrace. Je málo efektivní, riziková z důvodu objemového přetížení a poruch vnitřního prostředí a její přínos byl v minulosti přečerpán. V praxi ji lze použít ke korekci hyperkalcemie, hyperkalemie či hypermagnezemie, v toxikologii výjimečně. **Alkalizací moči** podáním bikarbonátu sodného 1–2 mmol/kg v úvodní dávce následované 0,25–0,5 mmol/kg/hod v kontinuální infuzi zpravidla izotonického roztoku bikarbonátu v 5 % glukóze (150 mmol/l) s cílem pH moči 7,5–8,0 můžeme docílit

**Tab. 1. Příčiny patologické osmolality séra/plazmy a metabolické acidózy se zvýšeným anion gapem**

<b>látky a klinické stavы asociované se zvýšeným osmolálním gapem</b>	aceton; aldehydy; alkoholy a glykoly; etery; glycerol; glycín; hyperlipidemie (vysoká); hypermagnezemie (extrémní); hyperproteinemie (vysoká); intravenózními imunoglobulinami v léčebném použití; ketolátky; laktát; lithiová intoxikace; manitol; radiokontrastní látky; sorbitol
<b>noxy a patologické stavы asociované s metabolickou acidózou se zvýšeným anion gapem</b>	anorganické kyseliny; askorbová kyselina; fenol; fluoroacetát; hippurová kyselina jako metabolit toluenu; chronická renální insuficience (pokročilá); ioniazid; kalciové blokátory; katinony; ketoacidóza; kokain; laktátová acidóza včetně té, způsobené lékovou a jinou toxicitou (albuterol, dapson, kofein, kolchicin, kyanid, metformin, niacin, nitroprusid, oxid uhelnatý, paracetamol, propofol, strychinin, sulfan, terbutalin, tetracykliny); NSAIDs; organické kyseliny metabolismu aldehydů, alkoholů, glykolů; salicylová kyselina; sepsa; theofylin; železo
<b>příčiny snižující anion gap</b>	hyperkalcemie; hyperkalemie; hypermagnezemie; hypoalbuminemie; IgG paraproteinemie; intoxikace sloučeninami bromu a jodu; lithiová intoxikace; polymyxin B v léčbě

vyšší eliminace některých slabě kyselých toxinů (disociacní konstanta pKa 3,0–7,5) vyloučovaných močí (tab. 2). Dosáhneme tím vyššího ionizovaného podílu sloučeniny, který je nerozpustný v tucích, a tím hůře absorbovatelný v tubulech ledvin. Rizikem je alkalemie (trolejeme pH arteriální krve do 7,60), tekutinové přetížení, hypernatremie, ionizovaná hypokalcemie a hypokalemie. Sama hypokalemie je i kontraproduktivní – dochází aktivní reabsorpce kalia  $H^+/K^+$  ATPázou v distálním tubulu k opětovné acidifikaci moči. Často je nutná substituce kalia, a to i v případě kalemie při dolní hranici normy. Samozřejmostí je častá monitorace acidobazické rovnováhy a elektrolytů séra pacienta. Acetazolamid k alkalinaci moči není doporučen, případná metabolická acidóza, kterou způsobuje, prohlubuje toxicitu některých tox. Je nutno připustit, že dosažení takto alkalické moči je obtížné, často nemožné a tato metoda zůstává upozaděna. Acidifikace moči chloridem amonným či kyselinou askorbovou u intoxikace amfetaminy nebo chinidinem je metoda opuštěná pro špatně ředitelnou a nezádoucí acidemii a acidózu i např. možné zhoršení tubulárního poškození ledvin myoglobinem. Pochopitelně snaha o forsírovánou diurézu a alkalinaci moči předpokládá zachovanou dobrou funkci ledvin a adekvátní hydrataci.

### Mimočelní podpora eliminace noxy

Mimočelní podpora již představuje významnou invazi pro pacienta a její indikace musí vycházet z převahy benefitu nad rizikem procedury. Vedle rizika společného pro všechny metody a vyplývajícího z nutnosti získání centrálního žilního přístupu a ev. nutnosti antikoagulace při mimočelném krevním oběhu je řada ne-

zádoucích vlivů typických pro jednotlivé metody. Pro všechny dostupné postupy lze zobecnit a doplnit indikační kritéria formulovaná již v roce 1958 profesorem G. E. Schreinerem z Georgetown University a ředitelem Renal and Electrolyte Division, Georgetown University Hospital pro použití hemodialýzy v toxikologii [4]:

- je předpoklad účinného zvýšení eliminace toxu (v ideálním případě nízká endogenní clearance toxinu a vysoká účinnost eliminace extrakorporální metodou)
- jedná se o závažný průběh intoxikace (kóma, závažná hypotenze či porucha srdečního rytmu, respirační insuficience, těžká metabolická acidóza), intoxikace je vysoko riziková absorbovaným množstvím toxinu nebo hrozí vážné pozdní zdravotní následky; zejména je indikována, pokud se zdravotní stav pacienta zhoršuje přes vyčerpaná podpůrná a konzervativní opatření
- je poškozen přirozený mechanismus eliminace toxickej látky

Pro srovnání účinnosti eliminace jednotlivými technikami pro konkrétní toxin lze využít clearance metodou (CL) danou součinem průtoku krve mimočelným okruhem a extrakčního poměru, tj. podílu látky vyloučené průchodem kolonou:  $CL = [(C_{bi} - C_{bo})/C_{bi}] \cdot Q_b$  [ml/min], kdy  $C_{bi}$  je koncentrace látky před kolonou,  $C_{bo}$  je koncentrace látky za kolonou,  $Q_b$  je průtok krve mimočelným okruhem.

**Intermitentní hemodialýza** (IHD) je v toxikologii extrakorporální eliminační metoda první volby a také nejčastěji využívaná forma hemoeliminace stejně jako v nefrologii z indikace selhání ledvin. Míra difuze toxinu semipermeabilní membránou je především závislá na farmakokinetickém charakteru toxu, tj. velikosti molekuly sloučeniny (Molecular weight –  $M_w$ ), jejím dis-

Tab. 2. Dekontaminace a podpora eliminace noxy

aktivní uhlí je neúčinné	alkoholy a glykoly; anorganické ionty a sloučeniny (draslik, hořčík, fluor, jod, lithium, sodík, vápník); eterické oleje; kyanidy; kyseliny a zásady; organofosfáty; těžké kovy (arzen, kadmium, olovo, rtuť, zinek, železo); uhlovodíky
celková střevní laváž je indikována u závažné intoxikace	enterosolventní léky; farmakobezár; léky neadsorbovatelné aktivním uhlím; léky s řízeným uvolňováním
opaková podání aktivního uhlí je indikováno	dapsone; fenobarbital; chinin; karbamazepin; teofyllin opaková podání aktivního uhlí může být zváženo: amitriptylin; diazepam; digoxin; fenytoin; glutethimid; maprotiline; meprobamat; nadolol; nortriptylin; piroxikam; salicylová kyselina; sotalol
alkalizace moči může zvýšit eliminaci	2,4-dichlorfenoxycetová kyselina (herbicid); fenobarbital; fluor; chinolony; chlorpropamid; isoniazid; mefobarbital; metotrextát; primidon; salicylová kyselina; sulfonamidy; uran
hemodialýza je indikována u závažné intoxikace	alkoholy a glykoly; lithium; metformin; salicylová kyselina; teofyllin; valproová kyselina
hemodialýza může být použita u závažné intoxikace	acebutolol; antimikrobiální léky <sup>a)</sup> ; atenolol; baklofen; barium; boritá kyselina; bromid; cyklofosfamid; dabigatran; dapsone; fenobarbital <sup>b)</sup> ; fenytoin <sup>b)</sup> ; gabapentin; chloralhydrát; jod; kalcium; kalium; karbamazepin <sup>b)</sup> ; lisinopril; magnezium; meprobamat; metotrextát; mexiletin; nadolol; paracetamol <sup>c)</sup> ; pregabalin; primidon; prokainamid; sotalol; těžké kovy a jejich chelátové komplexy

<sup>a)</sup> velká řada antibiotik a virostatik (viz SPC jednotlivých léků); hemodialýza je indikována především z důvodu neurotoxicity při kumulaci léku v renální dysfunkci <sup>b)</sup> viz přesná indikační doporučení EXTRIP, obecně v případech masivní intoxikace a velmi závažných toxicitních projevů alterující vnitřně důležité funkce bez reakce na konzervativní opatření nebo při dále stoupající sérové/plazmatické hladině <sup>c)</sup> možná indikace u masivní intoxikace spojené s alterací vědomí a laktátovou metabolickou acidózou bez souvislosti s jaterním selháním, popř. s extrémní sérovou/plazmatickou koncentrací > 1 000 mg/l bez možnosti podání antidota N-acetylcysteinu. Pro přesnou indikaci viz EXTRIP [23]. Antidotum N-acetylcystein je procedurou také eliminováno, jeho dávkování je pravděpodobně třeba zdvojnásobit během IHD (omezené informace) [22,24]

tribučním objemu (Volume of distribution –  $V_d$ ) určovaném především rozpustností látky ve vodě nebo tucích a vazbě na plazmatickou bílkovinu (Plazma Protein Binding – PPB) a tkáně. Efektivní eliminaci lze předpokládat u sloučenin s  $M_w < 500$  Da, u moderních membrán větších molekul, ve vodě rozpustných s  $V_d < 1$  l/kg a PPB < 80 %, u nichž sérová/plazmatická (S/P) koncentrace volné frakce tvoří dostatečný gradient pro difuzi membránou. I v některých případech akutních intoxikací léky s vysokou vazbou na plazmatickou bílkovinu může být ale eliminace hemodialyzou efektivní vzhledem k tomu, že je vazebná kapacita plazmatických proteinů nasycena extrémní dávkou léku a stoupá jeho volná frakce, jindy se některé léky z vazby na bílkovinu rychle uvolňují. Výčet toxicických látek eliminovatelných dialyzou je uveden v tab. 2. Výrazný prospeč představuje přinášení zejména u otrav toxinů s nízkou endogenní clearance. Účinnost stoupá s vyšším průtokem krve a dialyzátu dialyzátorem, délkou procedury, vyšší velikostí a počtem pórů dialyzační membrány (high-flux) a větším povrchem membrány (high-efficiency). Tyto membrány jsou v toxikologii preferovány. Nespornou výhodou IHD je současná kontrola acidobazické rovnováhy, alkalizace bez zvýšeného přivedení natria, kontrola ionogramu a tekutinové bilance. IHD je široce dostupná a zavedená metoda a její indikace se v současné době otevírá i pro dříve neindikované intoxikace, jako je např. závažná otrava paracetamolem. Délka procedury je obvykle 4–8 hod a je řízena klinickou odpovědí a případnou měřenou S/P koncentrací léku. Specifickou nevýhodou IHD je horší hemodynamická tolerance vysokého mimotělního průtoku krve i pravděpodobně působených rychlých změn vnitřního prostředí. Jistého efektu ve snížení hemodynamické intolerance IHD u kriticky nemocných přineslo izovolemické napojení, snížení krevního průtoku, zvýšení koncentrace natria v dialyzátu, snížení ohřevu dialyzátu a tolerance mírné hypotermie, absence nebo následné vrázení netto ultrafiltrace [15]. Dalším negativem je riziko **rebound fenoménu** toxickej S/P koncentrace s odstupem po ukončení procedury u léčiva s velkým distribučním objemem, při pomalejší mezikompartimentové redistribuci do intravaskulárního prostoru, než je samotné očištění krve procedurou. Klinická relevance samotného rebound fenoménu není jednoznačná, signalizuje ale trvající významnou přítomnost toxinu v těle. Další přičinou rebound fenoménu je pokračující vstřebání léku při zpomalení motility gastrointestinálního traktu nebo u léků s řízeným uvolňováním. Tehdy je riziko recidivy nebo trvání toxicických projevů pravděpodobnější. Typickým příkladem pro demonstraci obou mechanizmů rebound fenoménu je intoxikace lithiem. Řešením je opakování procedury IHD.

Obě výše uvedená rizika IHD do značné míry snižuje kontinuální venovenozní hemodialýzu (Continuous VenoVenous HemoDialysis – CVVHD). Její účinnost je ve srovnání s IHD nižší, mnohdy několikanásobně, vzhledem k pomalejšímu průtoku krve, ale zejména dialyzátu (maximum nastavitelného průtoku dialyzátu zpravidla do 5 l/hod při CVVHD vs 30 l/hod během IHD).

Kontinuální metodu lze preferovat v případě velmi vážné hemodynamické nestability, byť i v tomto případě lze polemizovat, zda použití IHD a rychlé a účinné odstranění toxinu způsobující hypotenzi a laktátovou acidózu není přínosnější. Krátkou proceduru IHD následovanou CVVHD můžeme kombinovat u těžkého a protrahovaného průběhu intoxikace. Obdobným řešením může být **hybridní metoda SLED** (Sustained Low-Efficiency Dialysis), tedy využití dialyzačního přístroje k delší proceduře na 6–12 hod v nižším nastavení průtoku krve i dialyzátu proti standardní IHD.

**Hemofiltrace** je metoda založená na konvekci, její efekt je určen propustností semipermeabilní membrány a filtračním tlakem, tj. velikostí nastavené ultrafiltrace. V současnosti pro výhradně kontinuální venovenozní hemofiltraci (Continuous VenoVenous Hemofiltration – CVVH) používáme high-flux membrány s cut-off pórů až 40 kDa snadno převyšující velikost molekul farmak či např. komplexu digoxin-Fab fragmentu. Molekulová hmotnost toxinu nehraje roli a účinnost CVVH je omezena především vysokou vazbou léku na plazmatickou bílkovinu nebo jeho velkým distribučním objemem. Schopnost každého léku být filtrován membránou bývá vyjádřena sieving koeficientem (Sieving Coefficient –  $S_c$ ), tedy podílem koncentrace léku v ultrafiltračním a séru nebo plazmě (přesněji podílem Area Under Curve – AUC koncentračně-časových křivek). Orientačně platí vztah  $S_c = 1 - \text{PPB}$ . Clearance metodou je v zásadě součinem  $S_c$  a nastavené ultrafiltrace, o něco nižší v predilučním zapojení díky diluci krve před hemofiltrem substitučním roztokem, tehdy platí vztah:  $\text{CL} = S_c \cdot Q_{uf} \cdot [Q_b / (Q_b + Q_{uf})] [\text{ml}/\text{min}]$ , kdy  $Q_{uf}$  je průtok substitučního roztoku (odpovídá míře ultrafiltrace) a  $Q_b$  je krevní průtok. Eliminaci dané sloučeniny CVVH můžeme tedy ovlivnit mírou ultrafiltrace. Stejně jako CVVHD je to metoda méně efektivní než IHD, pokud jde o dobré dialyzovatelnou noxu, ale může být efektivnější u látek s větší molekulou, vyšším distribučním objemem a pomalejší redistribucí.

Principy obou kontinuálních metod se kombinují v **hemodiafiltraci** (Continuous VenoVenous HemoDialysis – CVVHDF), účinek na eliminaci malých molekul je z části aditivní, ne však roven součtu clearance oběma metodami, klesá predilučním zapojením filtrace. Toxikologická data pro využití té či oné kontinuální techniky jsou ovšem omezená a neexistují důkazy pro preferenci CVVHDF. Maximum očišťovacího efektu u všech kontinuálních metod (Continuous Renal Replacement Therapy – CRRT) dosáhneme volbou vysokého průtoku krve (neplatí až tolik pro CVVH) a nejvyššího možného průtoku effluentu, s využitím výkonné membrány (high-flux high-efficiency). Nutným předpokladem pro všechny efektivní extrakorporální očišťující metody v toxikologii je dobré fungující cévní přístup, osvědčený a vysokoprůtokový dialyzační katéter umístěný zpravidla do femorální žily. Obecně nevýhodou všech kontinuálních metod ve srovnání s IHD je delší imobilizace pacienta a nutnost protrahovanější antikoagulace

systémové nebo regionální v mimočelném okruhu, děletrající nutnost přísné monitorace klinického stavu a sledování vnitřního prostředí pacienta. Teoreticky je na místě zmínit i možnosti **intermitentní hemofiltrace, hemodialuze i SLED-f** (Sustained Low-Efficiency Diafiltration). Během hemodialýzy a zejména hemofiltrace lze zaznamenat adsorpci toxinů na semipermeabilní membráně, jde o jev krátkodobý, zpravidla nevýznamné a nekonstantní kvantity a nelze s ním kalkulovat.

**Hemoperfuze** (HP) je metoda mimočelného očištění krve průtokem kolonou s adsorbentem, který skýtá velký povrch k přímé vazbě toxinu. Extrakorporální oběh je realizován obdobně jako u IHD a procedura trvá obvykle 4 hod. Adsorbentem je aktivní uhlí, syntetická pryskyřice či pryskyřičný iontoměnič, zpravidla jsou povrchově upraveny polymerem z důvodu vyšší biokompatibility. Aktivní uhlí je účinné v odstranění ve vodě rozpustných sloučenin o molekulové hmotnosti 1 000–1 500 Da s nízkou vazbou na plazmatickou bílkovinu. Pryskyřice jsou schopné eliminace i velkých molekul do 40 kDa, v tucích rozpustných substancí i látek s vysokou vazbou na bílkovinu. Eliminace je omezena pouze schopností adsorpce na aktivní povrch, tj. vyšší afinitou k adsorbantu než ke komponentám krve. Extrakční poměr se pro mnohé toxiny rovná 1,0 a clearance je tedy rovna průtoku krve mimočelným okruhem. U řady léků je metoda účinnější než IHD, ale rozdíl mezi těmito metodami je snížován moderními dialyzátory. HP je zatížena vážnými a častými komplikacemi jako je trombocytopenie (pokles až o 30%), hypokalcemie, hypoglykemie a hypotermie (pokles o 1–2 °C během procedury). Kolona je často nasycena již po 2–3 hod. Využití HP pokleslo, i proto je dnes málo dostupná a zkušenosti s metodou jsou v mnohých centrech malé. Dosud suverénní nasazení HP trvá v ležbě paraquatové intoxikace, otravě herbicidem hojně používaným v rozvojových oblastech, v EU již tento přípravek není povolen. Velkou nevýhodou HP je nemožnost korekce poruchy vnitřního prostředí, proto je často nutné současné zapojení do dialyzačního okruhu. Znovu je zde riziko rebound fenoménu a potřeby opakování napojení pacienta u intoxikací noxou s vysokým distribučním objemem. HP by mohla být vzácně indikována za situace, že hemodialýza či hemofiltrace jsou zcela neúčinné a dochází k vážné degradaci pacienta. Za takové situace přichází do úvahy i jiná modalita, plazmaferéza.

**Peritoneální dialýza** je opuštěná metoda, která nízkou efektivitou v managementu závažných intoxikací nehráje roli a nepřináší benefit.

**Plazmaferézu** (PF) dokážeme eliminovat noxy vysoko vázané na plazmatické bílkoviny o velké molekulové hmotnosti. Klinická data ovšem chybějí na vyhodnocení přínosu vs rizika metody i na tvorbu konkrétního doporučení v toxikologii, využití metody je třeba individualizovat. Výjimkou je použití PF jako adjuvantního léčebného prostředku u pacientů s intoxikací amatoxinu muchomůrky zelené. V tomto případě je Českou hepatologickou společností České lékařské společnosti J. E. Purkyně vedle zavedených postupů rutině doporučena procedura plazma-

ferézy časně, nejpozději do 72 hod od prokázaného požití muchomůrky zelené, *Amanita phalloides* [16]. Tato indikace je ve shodě s doporučením The American Society for Apheresis z roku 2016, které rovněž apeluje na velmi časné zahájení metody, do 24–48 hod [17]. Dávka metody je spíše obecně formulována na 1–2krát objem plazmy denně, její opakování se řídí klinickým stavem. Kromě výše zmiňovaných obecných komplikací mimočelných metod a problémů vyplývajících z potřeby citrátové regionální antikoagulace přibývá u plazmaferézy riziko hypervolemie, koagulopatie, potransfuzní a alergické reakce, transitorní získané imunodeficienze pacienta nebo riziko přenosu virové infekce.

Další hemopurifikační metody typu **extrakorporální albuminové dialýzy** v kombinaci s adsorpčí, MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) a **Prometheus** (Fractionated Plasma Separation and Adsorption – FSPA) jsou vysoko účinné metody k odstranění toxinů vázaných na albumin, příkladem mohou být znova amatoxiny. MARS byl úspěšně využit v případech intoxikace diltiazemem, fenytoinem či theofylinem. Rutinní použití je ale limitováno dostupností, technickou náročností a cenou. V toxikologii jsou tyto metody využívány především až v případech selhání jater v důsledku otravy paracetamolem a α-amanitinem muchomůrky zelené jako přemostění k úzdravě či uskutečnění transplantace jater. I zde hrozí hypoglykemie, koagulopatie a trombocytopenie. Zajímavé pokusy byly učiněny pro zvýšení eliminace léků s vysokou plazmatickou bílkovinou vazbou přidáním albuminu do dialyzačního roztoku CRRT.

**Výmenná transfuze** je vzácná metoda vyhrazená v toxikologii pouze neonatologii, u dospělých pro případ masivní hemolýzy (arzenovodík; chlorečnan sodný), methemoglobinemie či sulfhemoglobinemie (sulfan). Nežádoucími příhodami jsou potransfuzní reakce, ionizovaná hypokalcemie a hypotermie.

## Toxická agens v nefrologii

Doporučení pro využití eliminačních extrakorporálních metod v toxikologii se formulují velmi nesnadno na základě znalostí a zkušeností získaných z jednotlivých případů intoxikací publikovaných nebo evidovaných některými, zejména národními, toxikologickými registry. Kvalita vyhodnocených informací sahá nejvýše po retrospektivní observační studie a zpracování kazuistických souborů u některých intoxikací, prospektivní randomizované studie v toxikologii neexistují. Jednotlivé zdroje a autority se v doporučeních mohou lišit. V letech 2014–2016 mezinárodní a multidisciplinární panel více než 30 expertů zastupující 35 národních a mezinárodních odborných společností z oblasti toxikologie, intenzivní medicíny, nefrologie, farmakologie, pediatrie aj, **EXTRIP** (The Extracorporeal Treatments In Poisoning) **workgroup**, publikoval k jednotlivým noxám ovlivnitelným mimočelní eliminací na základě přehledu existujících informací i farmakologických předpokladů svá stanoviska a indikační kritéria s odůvodněním ([www.extrip-workgroup.org](http://www.extrip-workgroup.org)). Stal se nepominutelným a nadále

citovaným zdrojem. Úroveň evidence fakt se vyjadřuje systémem GRADE A až D (velmi nízká úroveň evidence), sílu doporučení na základě konsenzu: 1 = silné doporučení (doporučují...), 2 = slabé doporučení (navrhují...), 3 = neutrální doporučení (bylo by rozumné...). Následující přehled si klade za cíl usnadnit orientaci v problematice jednotlivých mimotělní eliminací ovlivnitelných nox, přiblížit a zdůraznit některá fakta, ev. doplnit racionální informace. Text nesouvisí s činností národního toxikologického centra a nemá ambici je v poradenství předcházet v jednotlivých případech (Toxikologické informační středisko/TIS, Klinika pracovního lékařství 1. LF UK v VFN v Praze, tel. 224 91 92 93 a 224 91 54 02).

### Lithiová intoxikace

Lithium se podává jako lék při maniodepresivní poruše a je spolu s alkoholem nejčastější noxou zaměstnávající nefrologa. Téměř bezvýhradně naplňuje definici účinně dialyzovatelného toxinu nízkou molekulovou hmotností 7 Da, bez vazby na plazmatické bílkoviny a tkáně, dobrou rozpustností v tělesné vodě s distribučním objemem 0,6–0,9 l/kg, nízkou endogenní clearance, tedy pomalým eliminačním poločasem asi 18 hod, značně variabilním, u starších osob až dvojnásobně prodlouženým, závislým na funkci ledvin, ev. předchozí chronické expozici. Sérového/plazmatického vrcholu po terapeutickém požití lithium dosahuje za 1–2 hod, při akutní intoxikaci po 12 hod i déle, u tablet s řízeným uvolňováním hladina prochází vrcholem v obou případech později. Lithium má velmi úzký terapeutický index 0,5–1,2 mmol/l (po zvládnutí akutních psychických potíží je doporučeno bezpečnější rozmezí 0,4–0,8 mmol/l) a může vykazovat život ohrožující toxicitu. Vzhledem k pomalejšímu nasycení cílových tkání, zejména CNS, je nutno rozlišovat akutní a chronickou expozici. Během akutní intoxikace může být zaznamenána vysoká S/P koncentrace bez klinické korelace, jindy s projevujícími se GIT symptomy (nauzeou, zvracením a profuzním průjmem), arytmogenní kardiotoxicitou (závažné arytmie jsou vzácné) a se zpozděním sedativní i iritační neurotoxicitou, vzácněji perzistujícím neurologickým a neuropsychiatrickým postižením. V případě chronické toxickej expozice lithium postačí nižší S/P koncentrace při saturaci cílových tkání k překonání kompenzačních mechanizmů, v těchto případech klinické projevy úzce korelují s hladinou a při 2,5 mmol/l lze již očekávat závažnější toxicitu. V klinickém obrazu nebývají pozorovány GIT příznaky, vedle vyjádřené výše popsané neurotoxicity, EKG změn, je pro chronickou toxicitu typický nefrogenní diabetes insipidus, vzácnější tyreopatie. Často se lze setkat s akutní intoxikací nad chronickou expozicí. Lithium je vylučováno močí, volně filtrováno, až 80 % je ale reabsorbováno, zejména v proximálním tubulu. Dehydratace a renální poškození jsou hlavním spouštěčem náhodné intoxikace při chronické expozici. Užitečnou okolností pro laboratorní diagnózu i monitoraci léčby je snížení anion gapu < 6 mmol/l až jeho negativní hodnota v případě vysoké S/P hladiny lithium [27].

**V podpůrné léčbě** je nutno zdůraznit tekutinovou resuscitaci k udržení renální eliminace, kontrolu vnitřního prostředí, zejména natremie. Výplach žaludku má smysl zpravidla do 1 hod od akutního požití. Aktivní uhlí je neúčinné. V případě značného množství požitého léku nebo retardované formy je indikována celková střevní laváž. Forsirovaná diuréza či alkalinace moči není účinná. Léčba iontoměničem polystyren sulfonátem sodným není zavedena s výjimkou adjuvantní léčby při indikaci ale nemožnosti mimotělní eliminace.

**Hemodialýza** je léčbou volby u závažných projevů toxicity, nemožnosti jeho přirozené účinné eliminace, neschopnosti pacienta podstoupit účinnou konzervativní léčbu a zejména tekutinou resuscitaci, při extrémních hladinách S/P lithia u ještě asymptomatického pacienta, konkrétně v těchto indikacích:

- sérová/plazmatická koncentrace lithia > 4 mmol/l v přítomnosti renálního postižení (od CKD stadia G3b; AKI stadia 2 KDIGO; popř. bez znalosti výchozí hodnoty S-kreatininu tento  $\geq 176 \mu\text{mol/l}$ , popř. u starších a pacientů s nízkou svalovou hmotou  $\geq 132 \mu\text{mol/l}$  a u dětí  $> 2$  krát horního fyziologického limitu; přítomná oligo/anurie déle než 6 hod) (EXTRIP, 1D)
- S/P koncentrace lithia > 5 mmol/l (EXTRIP, 2D)
- pokles vigility, křeče nebo život ohrožující arytmie (EXTRIP, 1D)
- zmatenosť (EXTRIP, 2D)
- předpoklad dosažení S/P hladiny lithia < 1 mmol/l přes optimální management za déle než 36 hod (EXTRIP, 2D)

Extrakční poměr lithia u hemodialýzy je 90 % a clearance intermitentní dialyzou až 170 ml/min při běžném průtoku krve a významně převyšuje clearance renální, uváděnou do 40 ml/min, i clearance CRRT asi 40–60 ml/min. IHD je preferovanou metodou, problémem IHD je vysoké riziko rebound fenoménu při pomalé redistribuci lithia z intracelulárního prostoru, popř. při dalším vstřebávání zejména retardované formy léku. Trvání IHD 6–8 hod nemusí být dostatečné. Ukončení eliminační metody by mělo být možné při poklesu S/P hodnoty < 1 mmol/l nebo klinickém zlepšení (EXTRIP, 1D), po minimálně 6 hod IHD bez znalosti hladiny lithia (EXTRIP, 1D). Opakování stanovení koncentrace během následujících 12 hod po hemodialýze je doporučeno, v případě požití léku s prodlouženým uvolňováním je nutné sledování déle. CRRT a pravděpodobně SLED je méně účinnou alternativou extrakorporální eliminační léčby. Opakování IHD či navázání kontinuální metodou je často nutné.

### Přímé perorální antikoagulans, dabigatran

Přímý trombinový inhibitor dabigatran je z 80 % nezměněn vylučován ledvinami a jím náhodně předávkování zpravidla souvisí s akutním zhoršením funkce ledvin nebo nerespektováním kontraindikace (kreatininové clearance < 30 ml/min). Maximální plazmatické hladiny je dosaženo 30 min až 2 hod po požití, plného antikoagulačního efektu během 2–3 hod. Molekulová

hmotnost léku je 472 Da, 30 % vazba na plazmatickou bílkovinu a distribuční objem je asi 0,7–1,0 l/kg. Eliminační poločas u zdravých dobrovolníků činí 12–14 hod, s poklesem glomerulární filtrace se prodlužuje a při clearance kreatininu < 30 ml/min již činí 27 hod. Dabigatran je jediným dialyzovatelným zástupcem přímých perorálních antikoagulantů. Projevem antikoagulační aktivity dabigatranu kvalitativně je prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT), prodloužení trombinového času (TT), čili bez prodloužení není efekt léku relevantní. Kvantitativní hodnotou jeho účinku je dilutovaný trombinový čas (dTT), kterým monitorujeme aktivitu léku a jeho koncentraci v plazmě, hodnota > 200 µg/l signalizuje zvýšené riziko krvácivých komplikací, naopak < 50 µg/l vylučuje souvislost aktivity dabigatranu a případného krvácení.

Jednorázové podání aktivního uhlí je účinné do 2 hod po požití a lze ho využít nejen při akutním předávkování, ale i ve snaze o rychlou verzi antikoagulačního účinku rádně a recentně podané dávky léku. Efektivní je antifibrinolytikum kyselina tranexamová, pro život ohrožující krvácení je rezervován koncentrát faktorů protrombinového komplexu, preferenčně v aktivované formě, ev. substituce fibrinogenem. Na místě je symptomatický postup při krvácení.

**Hemodialýza** je účinná metoda podpory eliminace a podle několika farmakokinetických sledování 4hodinová intermitentní procedura byla schopna odstranit přibližně 50 % léku přítomného v těle. Dosud je její indikace zmiňována v algoritmu managementu středně závažného a závažného krvácení při dabigatranu v doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu z roku 2015 [29]. Lze polemizovat o její roli při dosažitelnosti antidota, fragmentu monoklonální proti-látky idarucizumabu, které je v současnosti určeno pro případ život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení při léčbě dabigatranem, nebo pro nutnou okamžitou verzi účinku před urgentním chirurgickým výkonem či invazivním zákrokem. Na misku vah rizika v případě IHD je nutno položit případné prohloubení hemodynamické nestability v době krvácení, nutnost zjednání invazivního cévního přístupu k dialýze v době účinné antikoagulace nebo dokonce těžké koagulopatie. Jsou popsána úspěšná zvládnutí akutní masivní intoxikace dabigatranem léčbou idarucizumabem bez nutné mimotělní eliminace. IHD je jistě v záloze při nedostupnosti antidota, při nemožnosti jeho podání pro riziko anafylaxe. Riziko rebound fenoménu po hemeliminační léčbě existuje, klinický význam je nejasný. CRRT je jako v jiných případech méně účinná alternativní metoda eliminace.

### Salicylátová intoxikace

Analgetikum, antiflogistikum a antiagregantium acetilsalicylová kyselina (ASA) patří mezi nejrozšířenější léky obsažené v mnoha preparátech, po vstřebání se ihned mění na salicylovou kyselinu. Ta je obsažena i v jiných přípravcích, jako jsou dermatologika, a to často

ve velmi vysoké koncentraci.  $M_w$  ASA je 180 Da, po terapeutickém užití se rychle vstřebává, maximální sérové/plazmatické hladiny (celkové salicyláty) je dosaženo do asi 60 min, ASA vykazuje 90% vazbu na bílkovinu, velmi nízký distribuční objem 0,1–0,2 l/kg, poločas eliminace 2–4 hod. Je metabolizována, pouze z malé části vyloučena nezměněna ledvinami. Při akutní intoxikaci se prodlužuje dosažení vrcholové S/P hodnoty salicylátů na 6 a více hod, zvyšuje se volná frakce, eliminace se prodlužuje na 20–30 hod díky nasycení metabolismu, clearance se více přesouvá na ledviny. Existují i lékové formy s řízeným uvolňováním a ještě pomalejším nástupem vrcholové, popř. toxicické koncentrace v krvi a tkáních. Salicylová kyselina se chová jako mitochondriální jed a působí alteraci buněčného energetického metabolismu. Působí na úrovni CNS přímo cytotoxicky, neuroglykopenii a otok a zapříčinuje alteraci vědomí, křeče, hyperpyrexii, působením na chemoreceptory v prodlouženém mísí navozuje nauzeu a zvracení, hyperventilaci. Blokuje cyklooxygenázu a působí trombocytopenii, poškození žaludeční sliznice. Typický je nekardiovagální otok plic, jaterní postižení, renální postižení přímým poškozením proximálních tubulů vedle dalších příčin. Za toxicickou jednorázovou dávku neretardované formy ASA považujeme požití 150 mg/kg tělesné hmotnosti, za potenciálně letální > 500 mg/kg. Toxicita se projevuje při S/P hladině > 400 mg/l, za potenciálně fatální hladinu salicylátů v krvi je považována hodnota > 1 000 mg/l. S/P hladinu je nutné sledovat opakováně a frekventně monitorovat do poklesu, zejména pokud není využita eliminační technika. Nižší hladiny i dávky léku působí stejně toxicicky u chronické expozice při saturovaném metabolismu a nasycení cílových tkání. Laboratorním vyšetřením zjišťujeme současně respirační alkalózu a metabolickou acidózu se zvýšeným anion gapem, která je působena kyselinou mléčnou a ketolátkami, méně samotou salicylovou kyselinou. Spontánní hyperventilace a posun pH krve do alkalózy protektivně vychyluje slabou kyselinu salicylovou do disociované formy, při níž ionizovaný salicylát hůře proniká do tkání a CNS, ba naopak klesá tkáňová koncentrace kyseliny salicylové, současně je usnadněna renální eliminace principem alkalinace moči, tedy snížením renální tubulární reabsorpce.

Terapie je založena na orgánové protekci a podpoře, nepřípustná je hypoventilace spontánní i arteficiální, i normokapnie může dramaticky zhoršit toxicitu. Jednorázové podané aktivní uhlí je účinné zpravidla do 2 hod od akutního požití i déle u pylorospazmu, bezoáru či požití enterosolventních tablet. Opakování podání aktivního uhlí nelze podpořit přesvědčivými klinickými důkazy, teoreticky může být účinné. Celkovou střevní laváž je možné zvážit u masivní intoxikace a předpolkladu prodloužené absorpce. Infuze glukózy by měla předejít neuroglykopenii a je indikována i za normoglykemii. Forsirovaná diuréza je neúčinná. Základním pilířem léčby je alkalinace s cílovým pH arteriální krve 7,5–7,6 a pH moči ≥ 7,5. Kontraindikací není ani přítomná respirační

alkalóza. Alkalizace by měla pokračovat i mezi jednotlivými procedurami mimotělní eliminace, do poklesu hladiny salicylátů pod 300 mg/l, což je horní terapeutická mez. Včasné reakce, snížení vstřebání, bránění průniku do CNS alkalizací a účinná eliminace zásadně snižuje toxickej projev a je život zachraňující.

**Hemodialýza** je druhým pilířem léčby, i v tomto případě má smysl high-flux high-efficiency procedura s vysokým průtokem krve a bikarbonátového dialyzátu. Intermittentní procedura je jasné preferována pro výrazně vyšší účinnost před CRRT, kterou lze využít v navazující druhé době nebo jako vynucenou alternativu. Další alternativou prvotního očištění je hemoperfuze. Indikace extrakorporálního očištění musí zohledňovat okolnosti požití a zdravotní stav pacienta. Obecně řečeno musí respektovat vážné příznaky otravy nehledě na S/P hladinu salicylátů (zejména u intoxikace chronické nebo pozdně prezentované) nebo natolik vysokou hladinu, při níž je vývoj vážných příznaků nutné očekávat:

- sérová/plazmatická hodnota salicylátů po akutní intoxikaci > 1 000 mg/l (EXTRIP, 1D), popř. > 900 mg/l (EXTRIP, 2D); > 900 mg/l a současné renální poškození dle definice uvedené výše (EXTRIP, 1D), popř. > 800 mg/l a současné renální poškození dle definice uvedené výše (EXTRIP, 2D)
- alterace vědomí (EXTRIP, 1D)
- nově vzniklá hypoxemie (EXTRIP, 1D)
- selhávání konzervativní léčby včetně alkalinace (EXTRIP, 1D)
- pH krve ≤ 7,2 (EXTRIP, 2D)

O napojení na mimotělní eliminaci je na místě uvažovat při refrakterní hypertermii, samozřejmě v obecných indikacích renálního selhání a tekutinovém přetížení bez možnosti konzervativního ovlivnění a neumožňující alkalinaci. Časná hemodialýza u pacientů se S/P hladinou ≥ 700 mg/l a vyžadujících umělou plicní ventilaci měla podle nezanedbatelného souboru případů mortalitní benefit [32]. Intermittentní hemodialýza poskytuje clearance salicylové kyseliny asi 80 ml/min. Mimotělní očišťovací metoda může být ukončena při klinickém zlepšení a salicylátech v séru/plazmě < 190 mg/l (EXTRIP, 1D), popř. bez možnosti stanovení hladiny salicylátů při klinickém zlepšení během minimálně 4–6hodinové procedury IHD (EXTRIP, 2D). Normalizace acidobazické rovnováhy je důležitým ukazatelem. Riziko rebound fenoménu po léčbě intoxikace salicyláty rovněž existuje.

V druhé části bude věnována širší pozornost toxicitě alkoholů a dalším typickým, hemoeliminačně ovlivnitelným noxám, theofyllinu, valproátu a metforminu a s ním asociované laktátové acidóze. Závěrečné doporučení v pokračujícím textu se bude týkat obou částí společně.

*Podpořeno Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres – projekt Q39) a Národním programem udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaným Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy.*

## Literatura

1. Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS et al. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney Int* 2008; 74(10): 1327–1334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.462>>.
2. Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S et al. Practice Trends in the Use of Extracorporeal Treatments for Poisoning in Four Countries. *Semin Dial* 2016; 29(1): 71–80. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/sdi.12448>>.
3. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA et al. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2017; 55(10): 1072–1252. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2017.1388087>>. Erratum in Correction to: NPDS report 2016. [*Clin Toxicol (Phila)* 2017].
4. Schreiner GE. The role of hemodialysis (artificial kidney) in acute poisoning. *AMA Arch Intern Med* 1958; 102(6): 896–913.
5. Alapat PM, Zimmerman JL. Toxicology in the critical care unit. *Chest* 2008; 133(4): 1006–1013. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-1840>>.
6. Bayliss G. Dialysis in the poisoned patient. *Hemodial Int* 2010; 14(2): 158–167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1542-4758.2009.00427.x>>.
7. Bouchard J, Roberts DM, Roy L et al. Principles and operational parameters to optimize poison removal with extracorporeal treatments. *Semin Dial* 2014; 27(4): 371–380. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/sdi.12247>>.
8. de Pont AC. Extracorporeal treatment of intoxications. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13(6): 668–673. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3282f0febd>>.
9. Ghannoum M, Roberts DM, Hoffman RS et al. A stepwise approach for the management of poisoning with extracorporeal treatments. *Semin Dial* 2014; 27(4): 362–370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/sdi.12228>>.
10. Klímová D. Hemodialýza v terapii intoxikací. In: Sulková S (ed) et al. *Hemodialýza*. Maxdorf: Praha 2000, 590–608. ISBN 80–85912–22–8.
11. Mirrakhimov AE, Barbaryan A, Gray A et al. The Role of Renal Replacement Therapy in the Management of Pharmacologic Poisonings. *Int J Nephrol* 2016; 2016: 3047329. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/3047329>>.
12. Mokhlesi B, Leikin JB, Murray P et al. Adult toxicology in critical care: Part I: general approach to the intoxicated patient. *Chest* 2003; 123(2): 577–592. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.2.577>>.
13. Tyagi PK, Winchester JF, Feinfeld DA. Extracorporeal removal of toxins. *Kidney Int* 2008; 74(10): 1231–1233. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.476>>.
14. Zimmerman JL. Poisonings and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. *Crit Care Med* 2003; 31(12): 2794–2801. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.000010123.50896.F0>>.
15. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1): 197–202. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.162.1.9907098>>.
16. Šperl J, Petrásek J. Doporučený postup ČHS pro diagnostiku a léčbu intoxikace houbovou „Amanita phalloides“. Česká hepatologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. Dostupné z WWW: <<http://www.ces-hep.cz/file/328/doporucenty-postup-chs-amanita-phalloides.pdf>>.
17. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 2016; 31(3): 149–162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jca.21470>>.
18. Jalan R, Sen S. Extracorporeal albumin dialysis for intoxication from protein-bound agents. *Crit Care Med* 2004; 32(6): 1436–1437; author reply 1437.

19. UpToDate Inc. Evidence-based clinical decision support resou-  
rce. Wolters Kluwer Health: Waltham, Massachusetts, USA. Dostupné  
z WWW: <<http://www.uptodate.com>>.
20. Medscape. WebMD: New York City, New York, USA. Dostupné  
z WWW: <<http://www.medscape.com>>.
21. Souhrny údajů o přípravcích. Státní ústav pro kontrolu léčiv: Praha  
ČR. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz>>.
22. Ghannoum M, Kazim S, Grunbaum AM et al. Massive acetaminophen  
overdose: effect of hemodialysis on acetaminophen and acetyl-  
cysteine kinetics. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54(6): 519–522. Dostupné  
z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2016.1175006>>.
23. Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT et al. Extracorporeal treatment  
for acetaminophen poisoning: recommendations from the EXTRIP  
workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52(8): 856–867. Dostupné z DOI:  
<<http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2014.946994>>.
24. Sivilotti ML, Juurlink DN, Garland JS et al. Antidote removal during  
haemodialysis for massive acetaminophen overdose. *Clin Toxicol  
(Phila)* 2013; 51(9): 855–863. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2013.844824>>.
25. Baird-Gunning J, Lea-Henry T, Hoegberg LCG et al. Lithium Poiso-  
ning. *J Intensive Care Med* 2017; 32(4): 249–263. Dostupné z DOI:  
<<http://dx.doi.org/10.1177/0885066616651582>>.
26. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI et al. Extracorporeal Treatment  
for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from  
the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(5): 875–887. Do-  
stupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10021014>>.
27. Komaru Y, Inokuchi R, Ueda Y et al. Use of the anion gap and in-  
termittent hemodialysis following continuous hemodiafiltration in ex-  
tremely high dose acute-on-chronic lithium poisoning: A case report.  
*Hemodial Int* 2018; 22(1): E15-E18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12583>>.
28. Awad NI, Brunetti L, Juurlink DN. Enhanced elimination of  
dabigatran through extracorporeal methods. *J Med Toxicol*  
2015; 11(1): 85–95. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13181-014-0448-6>>.
29. Postup při krvácení a perioperační management u nemocných lé-  
čených novými perorálními anticoagulantci (NOACs): dabigatran-e-  
texilát (PRADAXA™), rivaroxaban (XARELTO™) a apixaban (ELIQUIS™).  
Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lé-  
kařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně 2015. Dostupné z WWW:  
<<https://csth.cz/soubory/csth-postup-pri-krvaceni.pdf>>.
30. [American College of Medical Toxicology]. Guidance docu-  
ment: management priorities in salicylate toxicity. *J Med Toxicol*  
2015; 11(1): 149–152. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13181-013-0362-3>>.
31. Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT et al. Extracorporeal Tre-  
atment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Re-  
commendations From the EXTRIP Workgroup. *Ann Emerg Med*  
2015; 66(2): 165–181. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.annemermed.2015.03.031>>.
32. McCabe DJ, Lu JJ. The association of hemodialysis and survi-  
val in intubated salicylate-poisoned patients. *Am J Emerg Med*  
2017; 35(6): 899–903. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.04.017>>.

**MUDr. Jaroslav Raděj**

✉ [radejj@fnplzen.cz](mailto:radejj@fnplzen.cz)

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

[www.fnplzen.cz](http://www.fnplzen.cz)

Doručeno do redakce 4. 7. 2018

Přijato po recenzi 28. 1. 2019

# Mimotělní eliminační metody v toxikologii: 2. část

Jaroslav Raděj<sup>1,2</sup>, Jan Horák<sup>1,2</sup>, Martin Harazim<sup>1,2</sup>, Martin Matějovič<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup>Biomedicínské centrum LF UK, Plzeň

## Souhrn

Druhá část přehledového textu se šíří věnuje problematice diagnostiky a léčby otrav toxickými alkoholy a managementu a indikace extrakorporální eliminace u intoxikace dalšími léčivy, konkrétně teofylinem, valproátem a metforminem a s ním asociované laktátové acidózy. Mimotělní eliminační metoda zde přináší vedle zvýšení clearance noxy současně kontrolu vnitřního prostředí pacienta a je nutnou součástí léčby závažně probíhající intoxikace. Indikace této invazivní procedury je kompetencí klinika a nefrologa s poradentstvím toxikologa, tento článek by mohl být v rychlém rozhodování nápomocen.

**Klíčová slova:** hemodialýza – intoxikace – mimotělní eliminace – otrava – předávkování

## Extracorporeal removal techniques in toxicology: part 2

### Summary

The second part of the review deals in detail with the diagnostics and treatment of toxic alcohols poisoning and management and indication of extracorporeal removal techniques in intoxication with other drugs, theophylline, valproic acid, metformin and metformin associated lactic acidosis, respectively. The extracorporeal treatment enhances the clearance of the toxin and corrects patient's metabolic disturbances as well. It is necessary to use this treatment in severe intoxications. Indication of this invasive procedure falls within clinician's and nephrologist's competence being advised by a toxicologist. This review could help make fast decisions.

**Key words:** extracorporeal treatment – hemodialysis – intoxication – overdose – poisoning

## Úvod

Tento text navazuje na předchozí přehled uvádějící obecné indikace extrakorporální eliminační léčby a představující jednotlivé mimotělní eliminační metody využitelné v toxikologii a jejich konkrétní nasazení v případech otravy lithiem, salicyláty nebo předávkování dabigatramem.

## Alkoholové intoxikace

Etyalkohol a nonetanolové alkoholy jsou ryzím typem dialyzovatelné toxicité látky s nízkou molekulovou hmotností 30–80 Da, vysokou rozpustností ve vodě, bez vazby na plazmatickou bílkovinu či tkáně, s nízkým distribučním objemem 0,5–0,8 l/kg odpovídajícím množství tělesné vody. Díky malé a neionizované molekule hraje roli v S/P osmolalitě a ještě nemetabolizované mateřské alkoholy jsou detekovatelné v rutinním laboratorním vyšetření elevaci **osmolárního gapu** (OG), tj. rozdílu mezi měřenou osmolalitou [mOsmol/kg, mmol/kg] a osmolalitouypočtenou:  $2 \times \text{Na} + \text{glykemie} + \text{urea}$  [vše v mmol/l, jde vlastně o osmolaritu, hustota plazmy je 1,01 kg/l, proto veličiny a jednotky sjednocujeme]. Za pozitivní je považován OG > 10 mOsmol/kg a signalizuje přítomnost

běžně biochemicky nedetekovatelné osmoticky aktivní látky v krvi. S teoretickou znalostí koncentrace konkrétního alkoholu odpovídající 1 mOsmol/kg můžeme ze zjištěného osmolárního gapu zhruba odhadnout S/P hladinu toxicité alkoholu či odlišit podíl běžně stanovitelného etanolu (tab). Hraniční elevace OG k hodnotě 10 mOsmol/kg intoxikaci již škodlivým množstvím toxicité alkoholu nevyulučuje. Všechny alkoholy jsou metabolizovány a vylučování ledvinami je pouze z menší či malé části (snad kromě dietylenglyku). Oxidací mateřských alkoholů převážně alkoholdehydrogenázou (ADH) vznikají aldehydy nebo aceton (také zvyšují OG) a následně aldehyddehydrogenázou organické kyseliny. Tyto kyseliny disociují (zpravidla jako sodné soli) již nezvyšují OG a jsou přičinou **metabolické acidózy se zvýšeným anion gapem**. Anion gap (AG) kvantifikuje přítomnost rutině nestanovených anionů v séru nebo plazmě, vycházíme z rozdílu:  $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ , za patologickou považujeme hodnotu > 12 mmol/l. Významná hypoalbuminemie AG snižuje a k upřesnění hodnoty je potřeba korekce:  $\text{AG}_{\text{korig}} = \text{AG} + 0,25 \times (44 - \text{albumin měřený})$ . V průběhu intoxikace a metabolismu alkoholů vysokou hodnotu OG v řádu hodin zpravidla střídá metabolická acidóza

**se zvýšeným AG** (výjimkou je etanol a izopropylalkohol, tab). Nemetabolizované alkoholy jsou málo toxicke, ale v extrémních S/P koncentracích působí svou hyperosmolitou i dalšími dosud nejasnými mechanizmy nežadoucí až život ohrožující projevy CNS toxicity, a odpovídající sedativně-hypnotickému toxidromu, až po hluboké kóma s neprůchodností dýchacích cest a útlumem dechového centra, může dojít ke kardiovaskulárnímu selhání, poruchám vnitřního prostředí (zejména hypoglykemii) nebo intravaskulární hemolýze. Naopak organické kyseliny metanolu, etylenglyku či dietylenglyku jsou svým cytotoxickým efektem zodpovědné za specifická tkáňová a orgánová postižení, nespecifickou multiorgánovou dysfunkci či generalizovanou mitochondriální dysfunkci s laktátovou metabolickou acidózou. Současná původní koingesce toxickeho alkoholu spolu s etanolem, která je velmi častá, oddaluje nástup orgánově specifických projevů toxickeho alkoholu, stejně jako oddaluje **vývoj metabolické acidózy se zvýšeným anion gapem**. Vysoké podezření na intoxikaci alkoholy by mělo vyvstat v případě pacienta s hyperosmolitou a zvýšeným OG, nevysvětlenou metabolickou acidózou se zvýšeným AG (diferenciální diagnóza – tab. 1, 1. část článku, s. 417), nejasnými neurologickými příznaky či selháním ledvin. **Předpokladem úspěchu léčby intoxikace je monitorace a zajistění životně důležitých funkcí**. Alkoholy se vstřebávají rychle sliznicemi gastrointestinálního traktu, vzácně dochází k intoxikaci inhalačně či transdermálně. S/P hladina dosahuje vrcholu již za 30–90 min po požití. Odsáti žaludečního obsahu silnou sondou má tedy smysl ihned, nejpozději do 1 hod po požití velkého množství alkoholu.

holu, výjimečně jej lze nahradit vyvoláním zvracení. Na aktivní uhlí se alkoholy neadsorbují.

**Etanol** je v extrémních případech toxicí díky svému osmotickému působení a za včasného a adekvátních podpůrných opatření je intoxikace výjimečně smrtelná. Jeho metabolity jsou netoxicke, tělu vlastní sloučeniny vstupující do metabolizmu Krebsova cyklu. Pokud není akutní toxicke pozitiv natolik masivní, že nezvýší hladinu ketolátek nebo kyseliny mléčné, nezaznamenáváme během utilizace etanolu vývoj metabolické acidózy se zvýšeným anion gapem. V souvislosti s otravou etanolem je třeba předejít hypoglykemii (u dětí již při S/P hladině vyšší než 0,5 g/l, tj. 0,5 %), dehydrataci, hypotenzi při současné vazodilataci, iontovým poruchám, hypotermii, v některých případech je nutné thiaminem (nejméně 100 mg parenterálně) předejít nebo léčit Wernickeho encefalopati. Akutní intoxikace může být vzácně přičinou alkoholické ketoacidózy, typické především pro chronickou expozici. Etanol se eliminuje kinetikou nultého řádu asi 0,2 %/hod, u chronických etyliků až 2krát rychleji.

**Hemodialýza** může být indikována zcela výjimečně v případech pozitiv extrémního množství etanolu provázených vážným klinickým zhorením a těžkou hemodynamickou nestabilitou nebo u pacientů s chronickým postižením jater a sníženou schopností metabolizmu, v pediatrii. Hlavním benefitem IHD je 3–4násobné urychlení eliminace a zkrácení doby nutných podpůrných opatření.

**Metanol** (M) je přísadou konzervačních roztoků, rozpouštědel, alternativních paliv či vedlejším produktem nedostatečné destilace při výrobě etanolu. Je zdrojem vysoké toxickeho metabolitu kyseliny mravenčí, která

**Tab. Metabolizmus alkoholů**

zvýšený osmolální gap		metabolická acidóza se zvýšeným anion gapem		g/l na 1 mOsmol/kg <sup>a)</sup>
dietylenglykol	ADH →	2-hydroxyethoxyacetdehyd	ALDH →	kyselina 2-hydroxyethoxyoctová/ HE acetát kyselina diglykolová/diglykolát
etanol	ADH →	acetaldehyd	ALDH →	kyselina octová/acetát <sup>b)</sup>
etylenglykol	ADH →	glykolaldehyd	ALDH →	kyselina glykolová/glykolát kyselina glyoxalová <sup>b)</sup> /glyoxalát kyselina šťavelová/oxalát
izopropylalkohol	ADH →	aceton		převážně vyloučen ledvinami a dechem <sup>c)</sup>
metanol	ADH →	formaldehyd	ALDH →	kyselina mravenčí <sup>d)</sup> /formiat
propylenglykol	ADH →	laktaldehyd	ALDH →	kyselina mléčná/laktát kyselina pyrohroznová/pyruvát

ADH – alkoholdehydrogenáza ALDH – aldehyddehydrogenáza

<sup>a)</sup> přirozeně účinně metabolizované nepůsobí metabolickou acidózu se zvýšeným anion gapem <sup>b)</sup> tiamin a pyridoxin jsou kofaktory alternativního metabolizmu kyseliny glyoxalové na netoxicke produkty <sup>c)</sup> nepůsobí metabolickou acidózu se zvýšeným anion gapem <sup>d)</sup> kyselina folinová, popř. kyselina listová je kofaktorem metabolizmu kyseliny mravenčí na CO<sub>2</sub> a H<sub>2</sub>O <sup>e)</sup> sérová/plazmatická koncentrace mateřského alkoholu odpovídající 1 mOsmol/kg sérové/plazmatické osmolality (odvozeno z molekulové hmotnosti alkoholu/1 000) <sup>f)</sup> nehledě na molekulovou hmotnost k přesnějšímu odhadu podílu etanolu na osmolálním gapu podle některé studie lépe odpovídá 0,040 nebo dokonce 0,037 g/l na 1 mOsmol/kg [12,13]

je zodpovědná za orgánová postižení již při S/P hladině metanolu > 0,2 g/l. Za letální dávku bez terapie bývá uváděna dávka 1 ml/kg plně koncentrovaného metanolu, toxická dávka je mnohem nižší, uvádí se již > 0,1 ml/kg čistě koncentrovaného alkoholu. Působením kyseliny mravenčí dochází k selektivnímu překrvení a edému až trvalému poškození papily zrakového nervu a sítnice (trvalá slepota až ve 30 % případů), ischemii a krvácení v oblasti bazálních ganglií mozku. Patofyziologie je založena na cytotoxickém poškození a mitochondriální dysfunkci, generalizované metanolové trauma proto provází těžká laktátová acidóza. Metanol je bez léčby eliminován kinetikou nultého řádu asi 0,085 %/hod, toxické projevy nastupují za 6–12 hod a vrchol S/P hladiny kyselin mravenčí se objevuje za 1–2 dny, symptomy orgánové toxicity se zpravidla projevují do 72 hod. Pokud je ADH pro metanol blokována, nevznikají toxicické metabolity a metanol se vylučuje dechem a moči kinetikou prvého řádu s dlouhým biologickým poločasem ( $t_{1/2}$ ) až 50 hod. Kyselina listová nebo její aktivní redukovaná forma kyselina folinová jsou významnými kofaktory metabolismu kyselin mravenčí na  $H_2O$  a  $CO_2$ . Přednost má kyselina folinová (leukovorin), dávkování je pro oba léky jednotné, 50 mg (či 1 mg/kg do výše 50 mg jednotlivé dávky) intravenózně, popř. perorálně po 6 hodinách do ústupu metabolické acidózy. Smysl má alkalizace bikarbonátem sodným s cílem udržení pH krve > 7,3, která zvyšuje disociaci kyselin mravenčí, ionizovaný formiat hůře proniká přes buněčnou membránu buněk cílových orgánů a je snadněji vylučován ledvinami principem alkalizace moči. Dávkování bikarbonátu je obdobné (viz 1. část článku, s. 417). Delší biologický poločas byl zaznamenán u více acidotických pacientů i na eliminačních metodách.

**Etylenglykol** (EG) je přísadou zejména nemrzoucích směsí a tekutin do automobilových ostříkovačů. Obdobně jako u metanolu toxické projevy jsou patrné již při S/P koncentracích > 0,2 g/l, požití 1,3–1,5 ml/kg neředeného etylenglykolu je považováno bez léčby za letální množství. Cílovým orgánem poškození jsou ledviny a zodpovědnými metabolity jsou pravděpodobně glykolová kyselina působící přímé tubulární poškození a krystaly solí kyseliny šťavelové, zejména oxalát vápenatý, precipitující v tubulech ledvin a působící obstrukci a tubulární nekrózu. Kyselina glykolová svým cytotoxickým působením selhání buněčné energetiky může být příčinou multisystémového poškození a laktátové acidózy, krystaly oxalátu byly sekčně zjištovány nejen v ledvinách, ale i mozku, srdeci, plících. Otravu provází závažná hypokalcemie. Metabolická acidóza se objevuje již 4–12 hod po požití, šťavelan vápenatý v moči je zaznamenáván po 4–8 hod, renální postižení a selhání po 24–48 hod. Restituce renální funkce je častá, v řádu dnů až měsíců. Etylenglykol se eliminuje kinetikou prvního řádu s poločasem 3–9 hod. Při blokádě ADH je vylučován pouze ledvinami s poločasem 14–18 hod, pokud zůstává činnost ledvin zachována. I u intoxikace EG má význam alkalizace v případě vývoje metabolické

acidózy. Kofaktory alternativní metabolické dráhy kyseliny glyoxalové na netoxické sloučeniny jsou thiamin (doporučeno minimálně 100 mg intravenózně) a pyridoxin (minimálně 50 mg intravenózně), přesvědčivé důkazy klinického významu ale chybějí. Glykolát interferuje s analytickým stanovením laktátu v některých analyzátorech a dochází tak k falešnému výsledku hyperlaktatemie, přestože krevní laktát skutečně nemusí být zvýšen (laktátový gap).

Úspěch léčby závisí na **inhibici metabolismu mateřského metanolu a etylenglykolu kompetitivní blokády ADH**, která má smysl včasně, nejpozději do 8–10 hod od požití noxy, ideálně v době přítomného zvýšeného osmolárního gapu a absence metabolické acidózy se zvýšeným anion gapem. Po zmetabolizování alkoholu je již neopodstatněná. K saturaci ADH využíváme fomepizolu (4-metylpyrazolu) nebo etanolu, afinita metanolu je převýšena fomepizolem asi 8 000krát, etanolem asi 15krát a metabolizmus těchto látek je netoxický. Mateřský alkohol je potom vylučován ledvinami a dechem. Etanol je „lékem“ druhé volby, potencionálně prohlubující alteraci vědomí, komplikovaně dávkovatelný pro značně intraindividuální i interindividuální variabilitu farmakokinetiky vyžadující frekventní monitoraci hladiny, vyžadující centrální žilní přístup, rizikový z důvodu hypoglykemie zejména u dětí, je kontraindikován v 1. trimestru těhotenství. V případě vážné intoxikace a dostupnosti je preferován fomepizol. Průběh otravy témito toxicckými alkoholy je variabilní, přístup musí být individuální, nejlépe ve spolupráci s národním toxikologickým centrem, v našem případě Toxikologickým informačním střediskem v Praze (TIS), popř. následující tamní platná doporučení.

**Blokáda ADH je indikována**, adoptujeme-li doporučení The American Academy of Clinical Toxicology (AACT) [14,15], pokud je:

- sérová/plazmatická hladina M + EG > 0,2 g/l
- recentní požití toxickej dávky M + EG a osmolární gap > 10 mOsm/kg
- anamnéza nebo silné klinické podezření na požití M + EG a přítomny alespoň 2 okolnosti z následujících: arteriální pH < 7,3; koncentrace bikarbonátu < 20 mmol/l; osmolární gap > 10 mOsm/kg; oxaláty v moči v případě otravy EG

**Ukončení blokády ADH** je možné, pokud je:

- hladina M + EG < 0,2 g/l (snad i M < 0,3 g/l v případě léčby fomepizolem podle TIS) u asymptomatického pacienta bez acidózy
- nedetectovatelná hladina M + EG v krvi u pacientů se selektivní orgánovou toxicitou
- lze zvážit při normalizaci pH krve a S/P osmolality (nebo ústupu neetanolového osmolárního gapu) při nedostupnosti měření hladin toxicckých alkoholů

**Dávkování fomepizolu:** intravenózně 15 mg/kg, dále 10 mg/kg po 12 hod, po 4 podání je nutné dávku navýšit na 15 mg/kg pro urychlení metabolismu indukce cytochromu P450. Podle klinických zkušeností bylo

v průměru třeba 3,5 dávky při intoxikaci etylenglykolem, 4 dávky v případě metanolu. Během IHD je nutné dávkovací interval zkrátit na 4 hod. Pokud podání léku předcházelo 6 a více hodin začátku IHD, je nutné předchozí dávkovací interval zkrátit zpravidla dodatečnou dávkou po zahájení metody, podrobná schémata jsou obsažena v doporučení TIS nebo SPC léku.

**Dávkování etanolu:** sérová/plazmatická hladina by měla dosahovat nejméně třetiny hladiny metanolu či etylenglykolu, průběžné měření hladin M + EG není zpravidla k dispozici, proto se arbitrárně volí cílová hladina etanolu 1–1,5 g/l. U dětí, pokud nelze upřednostnit fomepizol, postačuje hladina etanolu 1 g/l, v těchto případech je zvýšeno riziko hypoglykemie. Nejčastěji se využívá 10% roztok etanolu (v 5% glukóze) k úvodní dávce, která by měla respektovat distribuční objem etanolu u žen 0,55 l/kg a u mužů 0,68 l/kg, zpravidla je to 8–10 ml/kg během 30–60 minutové infuze. Počáteční udržovací dávka je potom 1 ml/kg/hod, v případě pacienta s chronickým etylizmem je často potřeba vyšší dávky 1,5 ml/kg/hod, nezbytná je častá monitorace hladiny etanolu a úprava dávkování. Během IHD je nutné asi 100% navýšení udržovací dávky. Substituce dialyzačního roztoku etanolem na koncentraci 2 g/l je další možností. Etanol lze podávat také cestou perorální či nazogastrickou sondou, je však hůře tolerován, zpravidla se volí iniciálně 20% roztok v ekvivalentních dávkách. Často je potřeba 48 hod až několika dnů blokády.

**Hemodialýza** je schopna zvýšit eliminaci metanolu a etylenglykolu, jejich metabolitů a kyselin, koriguje vnitřní prostředí, odstraňuje však léčebně podávaný etanol i fomepizol. Není teoreticky nezbytná nebo je odložitelná při včasné blokaci ADH, zejména fomepizolem, ale je nutná v přítomnosti toxicických karboxylových kyselin působících metabolickou acidózu se zvýšeným anion gapem. Za těchto okolností snižuje mortalitu a morbiditu a zkracuje délku hospitalizace.

**HD je indikována** zohledňujíce dřívější doporučení AACT [14,15], pokud je:

- sérová/plazmatická hladina M > 0,5 g/l; sérová/plazmatická hladina EG > 0,5 g/l bez blokády ADH (zejména fomepizolem). Totéž platí pro požití odpovídajícího množství toxicité alkoholu bez znalosti hladiny výpočtem dle distribučního objemu. K odhadu množství toxicité alkoholu v krvi lze použít výpočet z výše osmolárního gapu (tab). V ČR TIS navrhuje v případě metanolu další laboratorní diagnostickou a indikační eventualitu, kterou je sérová/plazmatická hodnota kyseliny mravenčí > 0,2 g/l
- přítomna metabolická acidóza s pH arteriální krve < 7,3
- známky selektivní orgánové toxicity (zrak, extrapyramidové projevy, renální postižení)
- další deteriorace vitálních funkcí navzdory intenzivní podpůrné terapii
- renální selhání
- iontová porucha nereagující na konzervativní postup
- popř. zkrácení doby nezbytné blokace ADH a monitorace, zejména v případě inhibice etanolem. Platí

zpravidla pro případy vysoké hladiny EG jinak nesplňující indikaci k eliminační léčbě

**HD je ukončena, pokud je:**

- hladina M + EG < 0,2 g/l při odeznění acidózy a bez projevů systémové toxicity
- lze zvážit při normalizaci pH krve a S/P osmolality (nebo ústupu neetanolového osmolárního gapu) při nedostupnosti měření hladin toxicických alkoholů

Podle recentnějšího konsenzuálního doporučení The Extracorporeal Treatments In Poisoning (EXTRIP) work-group pro intoxikaci metanolem na základě dostupných informací je IHD nebo alternativní kontinuální modalita indikována v případě těžké otravy M [20,21], pokud je přítomno jedno z kritérií (Grade 1D): kóma; křeče; nová porucha zraku; pH krve ≤ 7,15; persistující metabolická acidóza navzdory adekvátní konzervativní léčbě; anion gap > 24 mmol/l; hladina M > 0,7 g/l a léčba fomepizolem; hladina M > 0,6 g/l a léčba etanolem; hladina M > 0,5 g/l bez blokády ADH; odpovídající osmolární gap při nedostupné hladině M; poštižení ledvin (od CKD stadia G3b; AKI stadia 2 KDIGO; popř. bez znalosti výchozí hodnoty kreatininu tento ≥ 176 µmol/l, popř. u starších a pacientů s nízkou svalovou hmotou ≥ 132 µmol/l a u dětí > 2násobek horního fyziologického limitu; přítomná oligo/anurie déle než 6 hodin).

**Extrakorporální léčba smí být ukončena** při hladině M < 0,2 g/l a klinickém zlepšení (Grade 1D).

Trvání IHD v hodinách k dosažení poklesu hladiny toxicité alkoholu v krvi přibližně k této hodnotě lze odhadnout podle vzorce D. J. Hirsche:  $[-V \cdot \ln(5/A)]/0,06 \cdot k$ , kde V je objem tělesné vody podle Watsona v litrech, A je úvodní S/P hladina alkoholu v mmol/l, k je 80 % hodnoty clearance urey dialyzátorem v ml/min pro zvolený průtok krve [21]. Zpravidla je ale zapotřebí minimálně 8hodinová procedura. Měl by být užit high-efficiency dialyzátor (> 1,5 m<sup>2</sup>), vysoký průtok krve minimálně 300 ml/min, bikarbonátový roztok. Intermittentní hemodialýza poskytuje clearance metanolu asi 200 ml/min, kyseliny mravenčí 220 ml/min, etylenglykolu 200–250 ml/min a glykolové kyseliny 170 ml/min a snižuje její poločas z asi 10 hod na 2,5 hod. Riziko rebound fenoménu je nízké, přesto není vyloučeno a někteří autoři doporučují pokračovat v inhibici ADH ještě několik hodin po IHD nebo bez možnosti stanovení hladiny toxicité alkoholu opakovat IHD v následujících 12 hod. Je vhodné sledovat acidobazickou rovnováhu s odstupem po dialýze. Intermittentní metodu lze následovat popř. nahradit CVVHD či CVVHDF, které mají výhodu ve vyšší hemodynamické toleranci. V případě metanolu existují informace svědčící pro vyšší účinnost intermittentní metody ( $t_{1/2}$  metanolu 3,7 hod, kyseliny mravenčí 1,6 hod) proti kontinuálním metodám CVVHD/CVVHDF ( $t_{1/2}$  8,1 hod a 3,6 hod), lepší klinický výsledek již tak jednoznačný není [22,23]. Přesto se stávající doporučení shodují na preferenci intermittencní metody, je nutné vážit mezi přechodným rizikem hemodynamické nestability u IHD

a výhodou rychlé eliminace toxinů a kontroly vnitřního prostředí. CRRT zůstává alternativou a i zde navýšení průtoku dialyzátu a větší povrch membrány vedle k navýšení eliminace. Systémová antikoagulace v průběhu procedury v případě metanolové intoxikace by neměla být použita pro zvýšené riziko intraparenchymového nitrolebního krvácení. Zbývají proplachy nebo citrátová regionální antikoagulace mimotělního okruhu, bohužel s rizikem snížené utilizace citrátu v době globální mitochondriální dysfunkce a prohloubení metabolické acidózy.

**Izopropylalkohol** je rozpouštědlo, příměs nemrznoucích směsí, čisticích prostředků, kosmetiky i dezinfekce. Účinná expozice je možná vedle zažívacího traktu také intaktní kůží či inhalací. Smrtící otravy jsou výjimečné, požitím extrémního množství noxy působící útlum CNS, dechového centra, kardiovaskulární selhání a šok podobně jako u ostatních alkoholů a etanolu. V tomto ohledu je izopropylalkohol asi 2krát potentnější než etanol, účinek trvá 2–4krát déle, toxicke projevy začínají na sérové/plazmatické hladině 0,5 g/l. Za letální dávku pro dospělého bývá uváděna ingesce 2–4 ml/kg čistě koncentrovaného alkoholu, ale vzhledem k vysoké variabilitě v reakci na expozici jsou dokumentovány přežití mnohem vyšších dávek pouze díky podpůrné léčbě. Nemá toxicité metabolity, neprodukuje organické kyseliny snižující pH a zvyšující anion gap. Jeho metabolitem je aceton, ještě méně toxiccký, mírně sedativní, působící mírnou ketózu, který je využíván dechem, ledvinami, v malé míře dále metabolizován. Biologický poločas izopropylalkoholu je 2,5–8 hod, acetonu 10 a více hodin. Aceton v krvi kulminuje již po 4 hod, rovněž zvyšuje osmolalitu, při S/P hladinách > 0,1 g/l falešně zvyšuje stanovení hodnoty kreatininu, zatímco urea zůstává nezvýšena. Tento laboratorní jev spolu s vysokým osmolálním gapem, absencí acidózy a zvýšeného anion gapu, přítomností ketonurie může vést ke stanovení diagnózy. Jsou nutná obecná opatření společná pro všechny alkoholy, není ale nutná inhibice ADH.

**Hemodialýza** odstraňuje izopropylalkohol i aceton a je indikována výjimečně z důvodu těžké hemodynamické deteriorace nereagující na tekutiny a vazopresory, protrahovaného kómatu, při sérové/plazmatické koncentraci > 4 g/l či odpovídajícím množství požitého alkoholu, v případě renálního selhání s poruchou vnitřního prostředí, u pacientů s chronickou hepatopatií a dětí.

**Propylenglykol** je rovněž technickou nemrznoucí přípsadou, sloučeninou kosmetického průmyslu, vedle toho se užívá jako rozpouštědlo hydrofobních léků jako fenytoinu, diazepamu, lorazepamu a řady dalších; byly popsány intoxikace prolongovanou, vysokodávkovanou infuzí. Toxicita byla sledována častěji při sérové/plazmatické koncentraci > 1 g/l. Poločas eliminace propylenglykolu je 3–5 hod, zhruba třetina je vyloučena ledvinami, většina je metabolizována ADH na kyselinu mléčnou a pyrohroznovou. Intoxikaci dochází k vývoji laktátové acidózy, hypotenze a multiorgánové dysfunkce. Obvykle dostačující je vysazení expozice noxou, podpůrná léčba a alkalizace, k ústupu acidózy dochází často do 24 hod.

**Hemodialýza** byla efektivně použita v případech těžkých intoxikací. Zejména je nutné o ní uvažovat při vážné klinické alteraci, renálním selhání, extrémních S/P hodnotách propylenglykolu více než 4 g/l či těžké metabolické laktátové acidóze. V těchto klinicky závažných případech je na zvážení současná blokáda ADH fomepizolem.

**Dietylenglykol** je průmyslová kapalina, součást brzdové kapaliny či nelegální příměs konzumního lihu. Letální dávka bez léčby je odhadována na 1–1,5 ml/kg koncentrovaného alkoholu. Molekulová hmotnost je u tohoto alkoholu 106 Da, vyšší proti ostatním alkoholům, proto osmolální gap nemusí být nijak vysoký. Je využíván z 50–70 % ledvinami v poločase 4–6 hod. Obvykle po 24 hod se objevuje metabolická acidóza, důvodem je metabolit kyselina 2-hydroxyethoxyoctová, která je příčinou oligurického i nonoligurického selhání ledvin, ale i postižení CNS, jater, pankreatu.

**Hemodialýza a blokáda ADH** jsou doporučeny. Přesná indikační kritéria nejsou formulována, obdobně jako u etylenglykolu se řídíme osmolálním gapem, metabolickou acidózou se zvýšeným anion gapem, renálním selháním či klinickou alterací. Ukončení terapie je možné při normalizaci pH arteriální krve a ústupu osmolálního gapu, klinickém zlepšení.

## Metforminová intoxikace a laktátová acidóza asociovaná s metforminem

Metformin je nejčastěji používaným perorálním antidiabetikem, vzácně přinášejícím vážnou zdravotní komplikaci, laktátovou metabolickou acidózu (Metformin Associated Lactic Acidosis – MALA). Metformin má malou molekulu s  $M_w$  129 Da, bez vazby na plazmatickou bílkovinu, distribuční objem je velký, 1–5 l/kg, vřehlové hladiny po požití dosahuje asi za 1–3 hod. Je využíván výhradně ledvinami glomerulární filtrací a tubulární sekrecí, biologický poločas má multifázický, v plazmě asi 6 hod. K předávkování a laktátové acidóze dochází akutním požitím, bývá některými zdroji odlišována jako MILA (Metformin-Induced Lactic Acidosis), nebo kumulací léku v případě nejdůležitějšího precipituujícího faktoru, poklesu renální funkce a všech případů, které k této okolnosti vedou. K patofiziologii MALA dále přispívají všechny stavu zvyšující produkci laktátu a bránící jeho eliminaci. Gastrointestinální nezádoucí účinky metforminu mohou samy vést k dehydrataci a ke zhoršení funkce ledvin a uzavření bludného kruhu. Sama patofisiologie MALA/MILA je založena na inhibici mitochondriálního respiračního řetězce, dispozice k tomuto generalizovanému traumatu je značně individuální, laboratorně se projevuje těžkou laktátovou acidózou, hypoglykemie není typická. Hladinu metforminu v krvi běžně nestanovujeme, na rozdíl od výšky hyperlaktatemie a tříž metabolicke acidózy nekoreluje se závažností intoxikace. Ta je klinicky provázena alterací vědomí, hyperventilací, bolestmi břicha a zvracením, šokem.

V rámci podpůrného a symptomatického postupu často přistupujeme k alkalinaci, byť v řadě ohledů kon-

traverzní, proto je na místě být rezervovaný až k hodnotám pH arteriální krve < 7,15. Hyperventilace nemocného je kompenzačním mechanizmem, i v případě artifické ventilace je toto třeba respektovat. Jednorázové podání aktivního uhlí je indikováno včasné v případě akutní intoxikace. Ostatní dekontaminační a eliminační postupy nejsou doporučeny kromě metod nahradily funkce ledvin.

**Hemodialýza** je účinná metoda eliminace metforminu, ale zejména kontroly vnitřního prostředí a alkalinace. Je indikována ve stavech:

- cirkulační šok (EXTRIP, 1D)
- selhávání podpůrné léčby a alkalinace (EXTRIP, 1D)
- těžká acidóza s pH krve  $\leq 7,0$  (EXTRIP, 1D), popř. < 7,1 (EXTRIP, 2D)
- hyperlaktatemie > 20 mmol/l (EXTRIP, 1D), popř. > 15 mmol/l (EXTRIP, 2D)
- renální insuficience (definována při předchozích noxách, EXTRIP, 1D)
- jaterní selhání (EXTRIP, 2D)
- porucha vědomí (EXTRIP, 2D)

Intermitentní metoda hemodialýzy zasluguje vysoký průtok krve a účinný dialyzátor. Ke kontrole kritického stavu je potřeba často 12–24 hod a kombinace intermitentní a následující kontinuální metody se nabízí. V léčbě je rozhodující účinnost a dávka eliminační metody, iniciální IHD je jasně preferována, byť mohou být kontinuální metody lépe hemodynamicky tolerovány v případech extrémní nestability krevního oběhu. Jsou popisovány případy úspěšné léčby teprve za cenu 2 současně probíhajících mimotělních okruhů a eliminačních metod. Preferenci některé z metod CVVHD, CVVH či CVVHDF nelze nikak odůvodnit klinickými faktory. Podmínkou využití všech kontinuálních metod je vysoká až maximální dávka, tj. nejvyšší míra ultrafiltrace či průtoku dialyzačního roztočku (využíváme bikarbonátových roztočků) vedle vysokého průtoku krve (zejména u dialyzačních procedur), nasazení výkonné membrány. Antikoagulace citrátem není zpravidla tolerována a dochází ke kumulaci citrátu a prohloubení metabolické acidózy, důvodem je selhání buněčného energetického metabolismu navozené metforminem. Metoda eliminace by měla provázet pacienta v léčbě do klinického zlepšení a dle laboratorních markerů ukončena při laktatemii < 3,0 mmol/l a pH krve > 7,35 (EXTRIP, 1D). Hrozí riziko rebound fenoménu a další sledování pacienta klinicky a biochemicky, zejm. acidobazické rovnováhy a laktátu, je na místě.

### Teofylinová intoxikace

Tato není výjimečná ani v dnešní době, kdy lék ustupuje ze své hlavní indikace bronchodilatačnímu agens. Jde o léčivo s malou molekulovou hmotností 180 Da, malým distribučním objemem 0,5 l/kg i relativně nízkou vazbu na bílkovinu asi 50 %. Téměř úplně se vstřebává ze zažívacího traktu a vrcholové sérové/plazmatické koncentrace dosahuje po 2–3 hod, u retardovaných forem po 3–6 hod. Parenterální ekvivalent aminofylin obsahuje teofylin z 80 %. Teofylin je metabolizován a vylu-

čován kinetikou prvního řádu s poločasem 8 hod u dospělých a 3 hod u malých dětí, pomaleji u novorozenců a kojenců a starších dospělých, při předávkování se eliminace posouvá do nultého řádu a významně se zpožduje. Metabolismus je navíc velmi variabilní. Důvodem chronické intoxikace je kromě přílišné dávky také pokles eliminace způsobený orgánovou dysfunkcí, akutní infekcí, interakcí s jinými léčivy nebo také zanecháním kouření, které metabolismus indukuje. Signifikantní toxicitu lze očekávat již při S/P koncentraci > 25 mg/l. Za toxicou je považována akutně požitá dávka > 15 mg/kg, za letální > 100 mg/kg. Účinek i toxicita teofylinu je zejména založena na inhibici fosfodiesteráz a nepřímém  $\beta$ -adrenergním efektu, stejně tak na přímém adrenergním působení zvýšeným uvolněním endogenních katecholaminů. Život ohrožující toxicické projevy jsou křeče, komorové arytmie, vazodilatace a hypotenze, méně závažné příznaky jsou supraventrikulární arytmie, profuzní zvracení a bolest břicha, pochyby elektrolytů s dominující hypokalemii, metabolická acidóza, hyperglykemie. Monitorování S/P hladiny při podezření na intoxikaci je doporučeno frekventně, pokud je dostupné, do zaznamenání jejího poklesu.

Léčba spočívá v protekci a podpoře vitálně důležitých funkcí, symptomatické antikonvulzivní, antiemetické a substituční léčbě. Nežádoucí kardiovaskulární projevy v podmírkách přísné monitorace lze zvládnout titrací selektivního betablokátoru esmololu, lékem volby závažných komorových arytmí je amiodaron. Adsorpce aktivního uhlí je účinná. Teofylin podléhá enterohepatální cirkulaci a opakováním podáním aktivního uhlí lze dosáhnout významného zvýšení eliminace, a to i u parenterálně podaného léku principem intestinální dialýzy. Metoda opakování podání aktivního uhlí by neměla být přerušena ani během mimotělního očištění. Forsiraná diureza a alkalinace moči je neúčinná.

**Hemodialýza** je metodou volby v případě závažných toxicických projevů. High-flux a high-efficiency intermitentní metoda se v dnešní době již vyrovnaná účinností hemoperfuzi. Ta spolu s CRRT zůstává alternativou při nedostupnosti IHD, v případě CRRT méně účinnou. Indikace k očištěvací metodě jsou tyto:

- sérová/plazmatická koncentrace u akutní intoxikace > 100 mg/l (EXTRIP, 1C)
- křeče (EXTRIP, 1D)
- život ohrožující arytmie (EXTRIP, 1D)
- šok (EXTRIP, 1D)
- stoupající S/P koncentrace navzdory konzervativnímu postupu (EXTRIP, 1D)
- klinické zhoršování navzdory konzervativnímu postupu (EXTRIP, 1D)
- S/P koncentrace > 60 mg/l u chronické intoxikace (EXTRIP, 2D)
- S/P koncentrace u chronické intoxikace > 50 mg/l u dětí mladších 6 měsíců a dospělých starších 60 let (EXTRIP, 2D)
- netolerance gastrointestinální dekontaminace opakováním podáním aktivního uhlí (EXTRIP, 2D)

Metoda může být zpravidla ukončena při zřejmém klinickém zlepšení nebo poklesu S/P koncentrace teofyllinu < 15 mg/l (EXTRIP, 1D). Riziko rebound fenoménu vyplývá z prolongovaného vstřebání nebo uvolňování z retardované formy.

### Valproátová intoxikace

Valproálová kyselina a její sodná sůl patří mezi nejužvanější antiepileptika, je předepisována jako stabilizér nálady v léčbě bipolární poruchy, v léčbě migreny. V neretardované formě dosahuje vrcholové sérové/plazmatické koncentrace po 2–3 hod, často je ale podávána retardovanou formou s vrcholovou hladinou po 4–5 hod i déle. Molekulová hmotnost valproové kyseliny činí 144 Da (valproátu sodného 166 Da), distribuční objem je malý asi 0,1–0,5 l/kg díky vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny 80–90 %. Eliminační poločas činí 8–20 hod, při předávkování déle než 30 hod. Terapeutický index je relativně široký 50–100 mg/l. Kyselina valproová je převážně metabolizována. V závislosti na dávce či idiosynkraticky vznikají toxicke produkty zodpovědné za její nežádoucí projevy. Patří mezi ně CNS toxicita v podobě alterace vědomí a paradoxně myoklonii a křečí, hypertermie, hyperamonemie, jaterní postižení, metabolické poruchy, myelotoxicita. Závažný až fatalní průběh otravy byl popsán po požití 400 mg/kg valproátu a více, vážnější a vážné příznaky otravy bývají pozorovány při S/P hladině > 450 mg/l, kóma a metabolická acidóza při S/P valproátu > 850 mg/l. Pro těžkou otravu je typická metabolická acidóza se zvýšeným anion gapem, současně zvýšený osmolální gap, důvodem je množství metabolitů s malou molekulovou hmotností. Bývá přítomna hyperlaktatemie vlivem mitochondriální dysfunkce. V extrémních případech dochází ke kómatu, kardiovaskulárnímu a respiračnímu kolapsu. V patofiziologii mozkového edému hráje roli právě hyperamonemie.

Zásadní je podpůrná a symptomatická léčba, porucha vědomí může zmírnit naloxon, při hyperamonemii či jaterním postižení může protektivně působit karnitin. Jednorázově podané aktivní uhlí je účinné do 1–2 hod od akutního požití, opakováne podání aktivního uhlí ani celková střevní laváž není doporučována. Forsírováná diuréza a alkalinizace je neúčinná.

**Hemodialýza** je účinná u těžkých intoxikací. Její efekt je umožněn saturací vazebné plazmatické bílkovinné kapacity a strmým vzestupem volné účinné látky v krvi. Eliminační poločas valproátu bývá IHD zkrácen na 2–4 hod. Rebound fenomén je přítomný, klinicky pravděpodobně nevýznamný. Současný vysoký efekt na eliminaci amoniaku se rovná clearance urey. Eliminace karnitinu je rovněž pravděpodobná, klinický význam není znám. Hemodialýza je indikována v těchto výjimečných případech:

- S/P hladina valproátu > 1 300 mg/l (EXTRIP, 1D), popř. > 900 mg/l (EXTRIP, 2D)
- šok (EXTRIP, 1D)
- otok mozku (EXTRIP, 1D)
- kóma (EXTRIP, 2D)

- respirační selhání vyžadující umělou plicní ventilaci (EXTRIP, 2D)
- akutní hyperamonemie (EXTRIP, 2D)
- pH krve ≤ 7,1 (EXTRIP, 2D)

Včasné napojení na mimotělní eliminaci hraje významnou roli. IHD je preferována. Obdobně účinnou, ale mnohem rizikovější alternativou podpory eliminace je intermitentní hemoperfuze, méně účinnou, ale akceptovanou alternativou je CRRT. Metoda eliminace je hodna vysazení při klinickém zlepšení (EXTRIP, 1D) nebo S/P valproátu mezi 50–100 mg/l (EXTRIP, 2D).

### Závěr

Naděje pacienta na přežití vážné intoxikace bez trvajících následků je vysoká díky širokým možnostem podpory orgánových funkcí i eliminace noxy. Mezery v seznamu konvenčních antidot u některých rizikových léků budou moci být vyplněny díky imunologickým metodám. Vždy bude ale třeba individualizovat reakci lidského organizmu na toxin, vážit mezi přínosem a rizikem invazivní metod, léčit pacienta a ne jed, na prvním místě dbát o vitálně důležité orgánové funkce pacienta. Mnohdy nesejdete na přesném naplnění indikačních kritérií hemoeliminační metody jako na dramatičnosti progrese klinických příznaků navzdory konzervativní léčbě. Existují některé noxy, u nichž požití potenciálně vysoce toxickeho množství nebo extrémní hladinu v krvi je dobré ovlivnit podporou eliminace ještě před vznikem toxicích metabolitů nebo život ohrožující saturací cílových tkání. Ve volbě eliminační techniky musí hrát roli i zkušenosť pracoviště s metodou. Intermitentní hemodialýza je vzhledem k vysoce účinným moderním membránám, široké dostupnosti, současné rychlé korekci acidobazické rovnováhy a hyperkalemie, nízkým nárokům na antikoagulaci jasně preferována a hemodynamická nestabilita pacienta není jednoznačnou kontraindikací této metody. Absence toxikokineticckých předpokladů noxy k účinné eliminaci hemodialýzou v některých případech nevylučuje úspěšné zvýšení eliminace, zejména pokud se jedná o masivní předávkování. O úspěšném překonání těžké intoxikace dialyzovatelným lékem nezřídka rozhodne dávka hemoeliminační léčby, z tohoto důvodu je jasné preferována intermitentní hemodialýza, podmínkou využití alternativních CRRT metod jsou maximální průtoky krve a efluenty, nezbytností je dobře funkční cévní přístup. Intoxikace v suicidálním úmyslu jsou často zneužitím kombinace léčiv, nezřídka ve spojení s etanolem. V těchto nebo jinak nejasných situacích je dobré pomyslet na paracetamol, lék široce dostupný, zrádný svou latentní toxikodynamikou a potenciálně fatálním průběhem intoxikace, hladinu léku v krvi je možné rutinně ověřit. Přibývají nových moderních léků i hrozby jejich toxicity. Incidence otrav jednotlivými látkami není tak vysoká, aby mohly být kvalitně studovány a byly zdrojem jednoznačných klinických zkušeností. Podkladem léčebných doporučení vždy budou jednotlivé klinické případy a informace o nich jsou

soustřeďovány v centrálních národních či nadnárodních toxikologických střediscích, s nimiž je vždy možná konzultace. V ČR tuto úlohu plní **Toxikologické informační středisko (TIS) Kliniky pracovního lékařství VFN a 1. LF UK v Praze s nepřetržitým telefonním poradenstvím na linkách 224 919 293 a 224 915 402**. O přesných indikačních kritériích účinně extrakorporálně eliminovatelných léčiv lze nalézt informace na internetových stránkách EXTRIP, [www.extrip-workgroup.org](http://www.extrip-workgroup.org).

*Podpořeno Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres – projekt Q39) a Národním programem udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaným Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy.*

## Literatura

- Alapat PM, Zimmerman JL. Toxicology in the critical care unit. *Chest* 2008; 133(4): 1006–1013. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-1840>>.
- Bayliss G. Dialysis in the poisoned patient. *Hemodial Int* 2010; 14(2): 158–167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1542-4758.2009.00427.x>>.
- de Pont AC. Extracorporeal treatment of intoxications. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13(6): 668–673. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3282f0febd>>.
- Klímová D. Hemodialýza v terapii intoxikací. In: Sulková S (ed) et al. *Hemodialýza*. Maxdorf: Praha 2000: 590–608. ISBN 80-85912-22-8.
- Mirrakhimov AE, Barbaryan A, Gray A et al. The Role of Renal Replacement Therapy in the Management of Pharmacologic Poisonings. *Int J Nephrol* 2016; 2016: 3047329. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/3047329>>.
- Mokhlesi B, Leikin JB, Murray P et al. Adult toxicology in critical care: Part II: specific poisonings. *Chest* 2003; 123(3): 897–922. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.3.897>>.
- Zimmerman JL. Poisonings and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. *Crit Care Med* 2003; 31(12): 2794–2801. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000100123.50896.F0>>.
- Medscape. WebMD: New York City, New York, USA. Dostupné z WWW: <<http://www.medscape.com>>.
- UpToDate Inc. Evidence-based clinical decision support resource. Wolters Kluwer Health: Waltham, Massachusetts, USA. Dostupné z WWW: <<http://www.uptodate.com>>.
- Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 208–225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03220807>>.
- Kraut JA, Mullins M. E Toxic Alcohols. *N Engl J Med* 2018; 378(3): 270–280. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1615295>>. Erratum in *Toxic Alcohols*. [N Engl J Med 2019].
- Garrard A, Sollee DR, Butterfield RC et al. Validation of a pre-existing formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolar gap. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50(7): 562–566. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2012.704039>>.
- Pursell RA, Pudek M, Brubacher J et al. Derivation and validation of a formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolar gap. *Ann Emerg Med* 2001; 38(6): 653–659. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1067/mem.2001.119455>>.
- Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP et al. American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol Poisoning. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40(4): 415–446.
- Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K et al. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Ad Hoc Committee. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37(5): 537–560.
- Brent J Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med* 2009; 360(21): 2216–2223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMct0806112>>.
- Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med* 2005; 31(2): 189–195. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2521-0>>.
- Kraut JA. Approach to the Treatment of Methanol Intoxication. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(1): 161–167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.02.058>>.
- Odborné doporučení pro intoxikaci – metanol (methanol, metylalkohol, dřevní líh, CH<sub>3</sub>OH). Toxikologické informační středisko, Klinika pracovního lékařství VFN a 1. LF UK Praha 2015. Dostupné z WWW: <<http://www.tis-cz.cz/images/stories/PDFs/methanol2/METANOL-odborne-doporucreni-TIS-akt-8-2-2015.pdf>>.
- Roberts DM, Yates C, Megarbane B et al. [EXTRIP Work Group]. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med* 2015; 43(2): 461–472. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000708>>.
- Hirsch DJ, Jindal KK, Wong P et al. A simple method to estimate the required dialysis time for cases of alcohol poisoning. *Kidney Int* 2001; 60(5): 2021–2024. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00003.x>>.
- Zakharov S, Pelclova D, Navratil T et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int* 2014; 86(1): 199–207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.60>>.
- Zakharov S, Rulisek J, Nurieva O et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy in acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in mass poisoning outbreaks. *Ann Intensive Care* 2017; 7(1): 77. <<http://dx.doi.org/10.1186/s13613-017-0300-7>>.
- Odborné doporučení pro intoxikaci – izopropylalkohol (isopropanol, 2-propanol, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH). Toxikologické informační středisko, Klinika pracovního lékařství VFN a 1. LF UK Praha 2012.
- Souhrny údajů o přípravcích. Státní ústav pro kontrolu léčiv: Praha ČR. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz>>.
- Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 2015; 43(8): 1716–1730. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000001002>>.
- Regolisti G, Antoniotti R, Fani F et al. Treatment of Metformin Intoxication Complicated by Lactic Acidosis and Acute Kidney Injury: The Role of Prolonged Intermittent Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2017; 70(2): 290–296. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.010>>.
- Ghannoum M, Wiegand TJ, Liu KD et al. Extracorporeal treatment for theophylline poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53(4): 215–229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2015.1014907>>.
- Ghannoum M, Laliberté M, Nolin TD et al. Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53(5): 454–465. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2015>>.

**MUDr. Jaroslav Raděj**

 [radejj@fnplzen.cz](mailto:radejj@fnplzen.cz)

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň  
[www.fnplzen.cz](http://www.fnplzen.cz)

*Doručeno do redakce 4. 7. 2018*

*Přijato po recenzi 28. 1. 2019*

# Delirium v intenzivní péči

Renata Černá Pařízková

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UK a FN Hradec Králové

## Souhrn

Delirium se u pacientů v intenzivní péči vyskytuje s vysokou prevalencí a je spojeno se zvýšením morbidity a mortality, horším dlouhodobým klinickým výsledkem a vyššími ekonomickými náklady. Článek se zabývá rozbořem patofyziologie, rizikových faktorů a jednotlivých typů deliria u nemocných v intenzivní péči. V textu jsou uvedeny současné koncepty přístupu k pacientům v intenzivní péči s cílem včasné detekce, léčby a především prevence rozvoje delirantních stavů.

**Klíčová slova:** delirium – intenzivní péče

## Delirium in the intensive care unit

### Summary

Delirium in intensive care patients occurs with high prevalence and is associated with increased morbidity and mortality, worse long-term clinical outcome and higher economic costs. The article describes the pathophysiology, risk factors and individual types of delirium in patients in the intensive care. The current concepts of access to patients in intensive care are presented with the aim of early detection, treatment and prevention of delirium development.

**Key word:** delirium – intensive care

### Definice a epidemiologie deliria

Delirium je akutní kvalitativní porucha vědomí, která je tranzientní, zpravidla reverzibilní, s širokou symptomatologií neuropsychiatrických abnormalit. Mezi základní projevy patří porucha soustředění a udržení pozornosti, změny psychomotorické aktivity, porucha kognitivních funkcí, dezorientace, porucha spánku a vnímání včetně zrakových halucinací [1]. Charakteristická je proměnlivost v čase s rychlým rozvojem příznaků v horizontu minut až hodin. Delirium je multifaktoriální etiologie s ne zcela známou patofyziologií [1]. Prevalence deliria v běžné populaci činí kolem 1–2 %, výskyt se zvyšuje u hospitalizovaných pacientů. U pacientů na jednotkách intenzivní péče (JIP) je popisován výskyt deliria v rozmezí 16–90 %, u specifické populace po kardiochirurgických operacích je prevalence 10–73 % [2–5]. Široký rozptyl výskytu je dán především různou populací nemocných, variabilitou klinického sledování a rozdílnými screeningovými metodami. Delirium se v intenzivní péči (IP) vyskytuje častěji u starších nemocných [6] s maximem výskytu do prvních 48 hod od přijetí [7].

### Typy deliria

V praxi rozeznáváme dle klinických projevů delirium hyperaktivní, hypoaktivní a smíšené. „Cisté“ hyperaktivní delirium se vyskytuje dle některých studií pouze

do 2 % a je častější u mladších pacientů. Hyperaktivní delirium je charakterizováno agitovaností, slovní a fyzickou agresivitou, často halucinacemi a bludy, psychomotorickým neklidem s ohrožováním svého okolí i sebe sama. Tento typ deliria je snadno rozpoznatelný a zpravidla je na něj rychle a s různou efektivitou medikamentózně reagováno. Hypoaktivní typ se vyskytuje dle literatury u více než 40 % pacientů s deliriem, zvláště u pacientů ve vyšších věkových skupinách. Projevuje se apatií, letargií, spavostí a pasivitou pacienta. Hypoaktivní delirium je spojeno s výšší mortalitou, je obtížně rozpoznatelné a často neléčené. U nejčastějšího smíšeného typu deliria se střídají obě fáze s různou intenzitou a délkom trvání [8].

### Klinický význam deliria na JIP

Delirium má zásadní význam z hlediska krátkodobé i dlouhodobé prognózy pacientů. Výskyt a délka trvání deliria je nezávislým prediktorem krátkodobé i dlouhodobé mortality, doby pobytu na intenzivní péči, umělé plnicí ventilace [9–11]. Delirium je spojeno s vyšším výskytem neplánovaných extubací, reintubací, odstranění katetrů, aspirací, nozokomiálních pneumonií a vyššími hospitalizačními náklady. Nemocní s deliriem mají rovněž vyšší výskyt kognitivních dysfunkcí, které dlouhodobě přetrvávají a riziko nutnosti institucionální péče [12].

## Patofyziologie

Přestože patofyziologické mechanizmy vzniku deliria nejsou dosatečně známy, je předpokládán vliv lékové toxicity, zánětlivé reakce a akutní stresové odpovědi s pořuchou neurotransmisi [13] (tab. 1). Ve stavu deliria dochází k alteraci integrace a zpracování informací v mozku, na kterých se podílí dysbalance neurotransmiterů [14,15], dysfunkce endotelu cerebrálních cév, disrupte hematoencefalické bariéry s translokací neurotoxicckých molekul, dysbalance prozánětlivých a protizánětlivých mediátorů. Snížení cholinergní aktivity je jednou z patofyzilogických hypotéz vzniku deliria, je prokázána korelace mezi předoperační hodnotou aktivity plazmatické cholinesterázy a zánětlivých mediátorů u pacientů podstupujících plánovanou artroplastiku, u kterých došlo k rozvoji deliria [16]. K dalším neurotransmiterům a biomarkerům, které jsou spojovány s rozvojem deliria, patří dopamin, kortisol,  $\gamma$ -aminomáselná kyselina (GABA), glutamat, 5-hydroxytryptamin, noradrenalin. Data Pisaniho podporují asociaci GABA mechanizmu a zvýšení trvání deliria při použití benzodiazepinů u kriticky nemocných pacientů starších 60 let [17].

## Rizikové faktory

Mezi základní rizikové faktory, které jsou spojeny s rozvojem deliria na JIP, patří dle recentních odborných doporučení preexistující demence, arteriální hypertenze, alkoholizmus a závažnost kritického stavu [18]. V klinické praxi lze rozdělit rizikové faktory na skupinu predisponující, která je sice v akutním stavu léčebně neovlivnitelná, ale faktory lze využít pro predikci rozvoje

**Tab. 1. Patofyziologické mechanizmy rozvoje deliria**

neurotransmiterová dysbalance u deliraných stavů			
↓ cholinergní aktivity	↑ dopaminergní aktivity		
↓ down-regulace GABA receptorů	↑ serotonergní aktivity ↑ proinflamatorních mediátorů ↑ up-regulace NMDA receptorů		

deliria, a na skupinu faktorů precipitujících, které jsou potencionálně ovlivnitelné (tab. 2). Současný trendem v intenzivní péči je nejen časná detekce a léčba deliria, ale především využití preventivních postupů se zaměřením na precipitující faktory s cílem snížení incidence, doby trvání a stupně závažnosti deliria.

## Delirium na JIP

Delirium na JIP se vyskytuje s vysokou prevalencí (viz výše) a vede ke zhoršení klinického výsledku pacientů i ke zvýšené spotřebě finančních zdrojů, zdravotní a sociální péče. U pacientů v intenzivní péči jsou popisovány některé subtypy deliraných stavů, které jsou specifické pro vybrané skupiny pacientů, přestože terminologie není jednotná.

## Popořační delirium

Výskyt deliria u pacientů po operacích se vyskytuje v různém časovém období po operačním výkonu. Charakteristický je časný výskyt, často bezprostředně po ukončení operačního výkonu a vyvedení z anestezie, v některých případech dochází k plnému rozvoji i s odstupem desítek hodin po výkonu. Za specifický rizikový faktor je považována nedostatečná analgezie akutní bolesti. Důraz na multimodální analgezii a snaha o implementaci tzv. konceptu ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) do klinické praxe ve všech modalitách ve svém důsledku vede ke zlepšení klinického výsledku včetně snížení prevalence deliria, zkrácení doby na JIP a pooperačních komplikací [19]. U pacientů po chirurgických výkonech se vyskytuje kombinace možných příčin vzniku deliria: hypovolemie, hypoperfuze, inflamatorní reakce, nedostatečná analgezie, imobilizace.

## Delirium z odnětí návykových látek (syndrom z odnětí)

U nemocných v intenzivní péči se může vyvinout specifický podtyp deliria spojený s odnětím léků či návykových látek, který se zpravidla manifestuje symptomatologií hyperaktivního deliria. Tento typ deliria je nazýván

**Tab. 2. Rizikové faktory vzniku deliria v intenzivní péči**

faktory predisponující		faktory precipitující	
charakteristika pacienta	chronické onemocnění	akutní onemocnění	zevní vlivy
věk	srdeční onemocnění	sepse, febrilie	hluk, světlo
pohlaví	plicní onemocnění	hypoperfuze	nedostatek a fragmentace spánku
abúzus alkoholu	kognitivní dysfunkce	umělá plicní ventilace	absence hodin u lůžka
kouření	imobilita	analgosedace	absence návštěv (osamělost)
žijící sám doma	senzorická dysfunkce	délka hospitalizace	
genetická predispozice	kardiovaskulární onemocnění	psychoaktivní látky	
	poškození jater	cizí materiál, katétry	
		závažnost onemocnění	
		imobilita	

„syndromem z odnětí“ a v prostředí intenzivní péče se nejčastěji setkáváme se syndromem z odnětí při snížení či vysazení benzodiazepinů a opioidů, rovněž se vyskytuje u pacientů s chronickým abúzem alkoholu, který je přerušen pobytom v nemocnici a vzácně u pacientů, kteří jsou přijímáni na JIP primárně pro syndrom z odnětí z důvodu absence příjmu chronicky užívaných návykových látek.

### Opioidy a benzodiazepiny

U pacientů s dlouhodobou expozicí opiodů nebo benzodiazepinů se může vyvinout fyzická závislost a při vysazení léků může dojít k rozvoji symptomatologie syndromu z odnětí. Vysazení opioidů je provázeno pocením, mydiázou, slzením, zvracením, průjmy, tachykardií, arteriální hypertenzi, teplotou, tachypnoi, neklidem, myalgiemi, iritabilitou, zvýšenou citlivostí k bolestivým podnětům, anxietaou, křečemi břicha. Symptomy se dostavují asi do 12 hod od vysazení či snížení dávky opioidů nebo může být spuštěn podáním léků s antagonistickým účinkem, jako je naloxon nebo agonistou/antagonistou nalbufinem.

Vysazení dlouhodobě užívaných benzodiazepinů se projevuje obdobnou symptomatologií s dominující anxietaou, agitací, tremorem, bolestí hlavy, pocením, nespavostí, myokloniemi až svalovými křečemi, známkami hyperaktivního deliria. Symptomy mohou být vyvolány i podáním antagonistů benzodiazepinů, flumazenilu.

Vysazení dexmedetomidinu u nemocných na JIP může být do 24–48 hod provázeno syndromem z odnětí, jako je nauzea, zvracení a agitace [20], přestože ve srovnání s benzodiazepiny je jeho výskyt signifikantně nižší (4,9 % vs 8,2 %, P = 0,25). Studie Rikera ukázala, že ve skupině pacientů sedovaných sufentanilem/midazolamem byla doba sedace delší než ve skupině sedované sufentanilem/propofolem (7,7 vs 3,5 dne) a syndrom z odnětí se častěji vyskytl ve skupině s midazolamem (35 % vs 28 %) [18].

### Alkohol

Chronický abúzus alkoholu je popisován u 18 % všeobecné populace, odhaduje se výskyt ve 20 % u pacientů na urgentních příjmech a akutní delirium z odnětí alkoholu na chirurgických JIP je popisován v rozmezí 8–40 % [21,22]. Nejzávažnější průběh může vyústit až do tzv. deliria tremens, které je manifestováno těžkou alterací mentálního stavu různého vyjádření a sympatomimetickou hyperadrenergní aktivitou s vysokou mortalitou. Časná diagnostika a léčba je pro klinický výsledek pacientů s deliriem tremens zásadní, nerozpoznání a absence specifického léčebného postupu vede ke zhroucení klinického průběhu pacientů.

Vliv chronického abúzu alkoholu na transmiterové systémy v mozku:

- zvýšení sekrece endogenních opioidů
- interakce serotoninových a dopaminergních receptorů

- interakce adrenergního systému
- down-regulace GABA-A receptorů:
  - alkohol receptory aktivuje, při chronickém užívání dochází k jejich down-regulaci
  - při syndromu z odnětí dochází ke ztrátě stimulace a současně jejich nedostatku, která se manifestuje tremorem, dysforií, tachykardií, anxietaou, křečemi
- up-regulace excitačních postsynaptických glutamatových NMDA receptorů:
  - alkohol receptory inhibuje, při chronickém užívání dochází k jejich up-regulaci
  - při syndromu z odnětí dochází k hyperreaktivitě NMDA receptorů, která se manifestuje tremorem, ataxiemi, epileptickými paroxyzmy.

### Screening delirantních stavů na JIP

Vzhledem k vysokému výskytu, podhodnocení, klinickému negativnímu dopadu a současně možné preventabilitě deliria u nemocných na JIP je doporučeno aktivní rutinní vyhledávání (screening) delirantních stavů s cílem jeho časné detekce a léčbě [23]. K detekci deliria je doporučeno používání The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) a Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), česká verze testu byla vytvořena a validována v rámci grantového projektu a byla publikována Mitášovou et al [24]. Hodnocení deliria testem CAM-ICU je dvoustupňové: prvním krokem je zhodnocení stupně vigility (bdělosti) a agitovanosti pomocí validované škály The Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS), druhým krokem testu CAM-ICU je hodnocení přítomnosti deliria dle kritérií Americké psychiatrické asociace. Test hodnotí 4 základní znaky, při přítomnosti 3–4 znaků je pacient vyhodnocen jako delirantní:

- rychlý nástup a fluktuace poruchy vědomí a psychického stavu
- přítomnost poruchy pozornosti
- dezorganizace myšlení
- porucha vigility, která odpovídá úrovni RASS jiné než 0

Test nevyžaduje verbální odpověď a vyšetření je zpravidla prováděno nelékařským personálem.

### Léčba deliria

Recentní literatura je zaměřena na farmakologické rizikové faktory rozvoje deliria na JIP a současně na farmakologické a nefarmakologické postupy vedoucí ke snížení incidence, trvání a závažnosti deliria. Dle vyjádření odborných společností je k léčbě deliria doporučeno podávání atypických antipsychotik, která mohou vést (na rozdíl od haloperidolu) ke zkrácení doby trvání deliria [23]. Inhibitor cholinesteráz (rivastigmin) není doporučen v indikaci léčby, resp. zkrácení trvání deliria u pacientů na JIP. U pacientů s rizikem vzniku torsades de pointes (nemocní s prodlouženým QT intervalom nebo s medikací, která vede k prodloužení QT intervalu) nejsou doporučena antipsychotika k léčbě delirantního stavu. Analgosedace pacientů na JIP je jedním

ze základních léčebně-preventivních opatření rozvoje vzniku deliria. U pacientů s deliriem, které nevzniklo v souvislosti s alkoholizmem nebo podáváním a vysazéním benzodiazepinů, je ke zkrácení doby trvání deliria doporučeno k sedaci na JIP upřednostnit dexmedetomidin před benzodiazepiny.

## Prevence deliria

### Farmakologická prevence

O farmakologické prevenci rozvoje deliria v intenzivní péči existují v literatuře rozporuplná data. Dle výsledků studií v současné době není doporučeno rutinní preventivní podávání neuroleptik (haloperidol, atypická neuroleptika). Vzhledem k nedostatečné evidenci dat ohledně efektivnosti dexmedetomidinu k prevenci vzniku deliria nelze dexmedetomidin v této indikaci doporučit [18]. Zcela recentní metaanalyza 7 studií poprvé ukázala možný protektivní efekt peroperačně podaného ketaminu (ve většině studií bolusová úvodní dávka 0,5 mg/kg s úvodem do anestezie) na výskyt pooperační kognitivní dysfunkce. Příznivý vliv ketamINU na výskyt pooperačního deliria nebyl v provedených studiích prokázán [25].

### Analgosedace jako léčebně preventivní postup ke snížení rizika deliria

Individualizace typu a dávek látek využívaných k analgosedaci pacientů v intenzivní péči může vést k významnému ovlivnění prevalence, doby trvání i závažnosti deliria. Vzhledem k tomu, že nemocní v intenzivní péči (na chirurgických, ale i tzv. „medical“ JIP) mnohdy trpí bolestí při základním onemocnění, chirurgických intervencích či rutinních postupech na JIP (tracheální rourka, invazivní vstupy, močová cévka apod), je základním a výchozím postupem preference analgezie před zahájením sedativ. V intenzivní péči jsou používány opioidy jako základní analgetika, především u chirurgických pacientů a u nemocných s umělou plicní ventilací. Nicméně vzhledem k nežádoucím účinkům opioidů včetně možného vzniku závislosti a rozvoje deliria je nezbytné vést analgezii individuálně, s využitím technik vedoucích ke snížení dávek opioidů: neopioidní analgetika (paracetamol, nesteroidní analgetika), u populace vybraných chirurgických pacientů je vhodné využít regionální anestezie, ketaminu, u neuropatických bolestí využít gabapentinu či pregabalinu. Screening a monitorace bolesti u pacientů na JIP vede ke zlepšení

klinického výsledku se zkrácením doby umělé plicní ventilace a doby pobytu na JIP [26,27] a je doporučen protokolizovaný přístup sledování bolesti [18]. Při nutnosti podávání sedativ jsou preferovány látky s krátkou dobu účinku, dávkování je určováno monitorací a cílovým stupněm sedace a musí být individualizováno. Dříve široce používané benzodiazepiny ve srovnání s propofolem a dexmedetomidinem vedou ke zvýšenému výskytu deliria, delší době umělé plicní ventilace a pobytu na JIP a v současné době nejsou k rutinnímu využití v sedaci na JIP doporučeny [18]. Srovnání dexmedetomidinu s ostatními sedativy (benzodiazepiny, propofol) ukázalo, že ve skupině pacientů s dexmedetomidinem byla popsána kratší doba umělé plicní ventilace a pobytu na intenzivní péči, ale při heterogenních výsledcích studií nebyl prokázán jednoznačný vliv na snížení výskytu deliria a mortalitu [28,29]. Benzodiazepiny jsou sedativem volby u pacientů se syndromem z odnětí či deliriem v souvislosti se závislostí na benzodiazepinech, alkoholu, při křečové aktivitě. Denní přerušení analgosedace u nemocných v intenzivní péči vedlo mimo jiné ke zkrácení trvání deliria [30], nicméně tento postup je svázán s nutností zvýšeného počtu ošetřujícího personálu. Morandi v roce 2010 publikoval protokolizovaný přístup k pacientům na JIP s cílem příznivého ovlivnění výskytu deliria [31], tzv. „ABCDE approach“ (tab. 3), implementace těchto postupů vede k signifikantnímu snížení výskytu deliria [32].

### Nefarmakologická prevence

Nefarmakologické ovlivnění precipituujících faktorů je obtížnou, ale účinnou metodou, která vede ke snížení výskytu a doby trvání deliria (tab. 4). Mezi postupy, u kterých je prokázán efekt na výskyt deliria, patří časná mobilizace pacientů [33]. Důraz na nefarmakologický přístup s cílem minimalizace sedace, časné mobilizace spolu s dostatečnou multimodální analgezií je součástí konceptu ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) – data jasně prokazují efekt implementace konceptu u chirurgických nemocných na klinický výsledek [34]. Zavedení balíčku nefarmakologických intervencí včetně tzv. protokolu reorientace pacienta se stimulací kognitivních funkcí vedlo v intervenované skupině k signifikantnímu snížení výskytu deliria (9,9 % vs 15 %, OR 0,6; 95 % CI: 0,39–0,92), celkovému

**Tab. 4. Nefarmakologická preventivní opatření deliria**

časná mobilizace pacientů
efektivní spánek
minimalizace přerušení (fragmentace) spánku
minimalizace hluku okolí pacienta především v noci
snižení osvětlení na JIP v noci
umístění hodin v blízkosti pacienta
zajištění adekvátní hydratace a výživy pacienta
reorientace pacienta

**Tab. 3. „ABCDE“ přístup k pacientům na JIP s umělou plicní ventilací**

A	awakening	pacient při vědomí
B	breathing trial	spontánní ventilace
C	choice of sedatives and analgetics	výběr sedativa a analgetika
D	daily delirium monitoring	denní monitorace deliria
E	early mobility, exercise	časná mobilizace

počtu epizod deliria (62 vs 90, P = 03) a počtu dnů s deliriem (105 vs 161, P = 02). Intervenční strategie neměla vliv na závažnost deliria ani výskyt rekurence [29].

Dalším, zcela zásadním faktorem, který je preventabilní a ovlivnitelný, je zajištění dostatečného kvalitního spánku u pacientů na JIP. V současné době existuje dostatek dat, která ukazují na souvislost mezi nedostatečným a nekvalitním spánkem a delirantním stavem či imunodeprivačí s dalšími důsledky [42,43]. Zajištění kvalitního spánku představuje úpravu prostředí – snížení hlučnosti, světelnosti, minimalizace fragmentace spánku (eliminace procedur a ošetřovatelských aktivit během spánku), snaha o zajištění diurnálního rytmu, použití ochrany očí, ušních obturátorů. Farmakologická podpora spánku je tématem pro samostatnou kapitolu, většina používaných sedativ včetně benzodiazepinů zhoršuje architekturu spánku a nevede k dostatečnému odpočinku pacientů. Z hlediska nejmenšího poškození architektury spánku je nejvhodnější využití dexmedetomidinu, melatoninu a trazodonu, přestože data na snížení výskytu delirií nejsou přesvědčivá. Časná mobilizace pacientů (fyzická i mentální) na JIP je jednoznačně preferována, neboť je mimo jiné spojena i se sníženým výskytem hyperaktivního deliria [30,35]. Součástí reorientace pacientů je komunikace (verbální i nonverbální) jak s ošetřujícím personálem, tak s rodinnými příslušníky a zajištění co nejčastější stimulace rodinou by mělo být součástí managementu těchto pacientů. K reorientaci slouží mimo jiné i pomůcky, jako jsou sluchadla, brýle, využití počítačů, televize apod.

### eCASH koncept

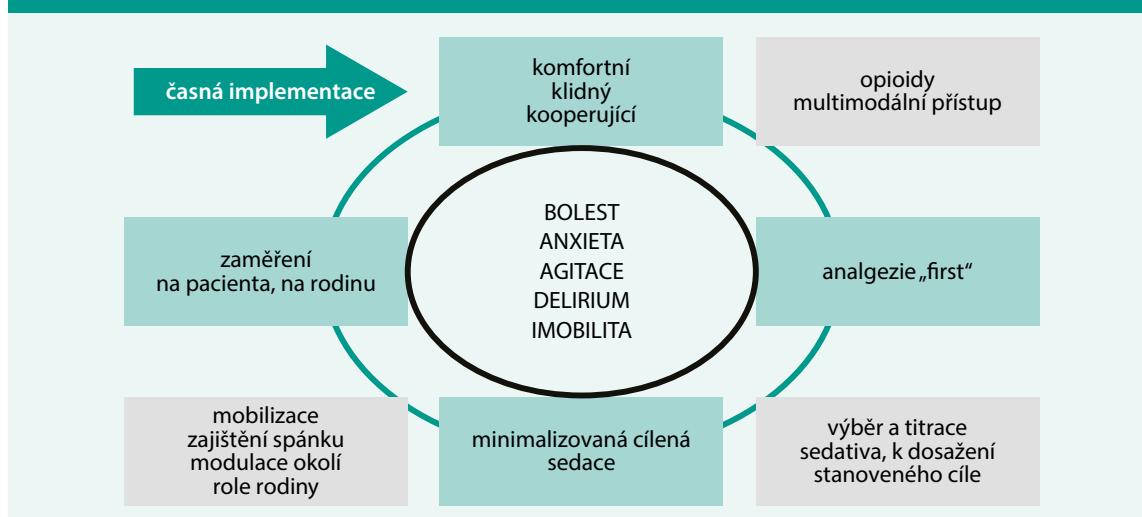
Nadměrná a hluboká sedace je prokazatelně spojená se zhoršeným klinickým výsledkem včetně mortality, kognitivní dysfunkce a psychických komplikací. Přestože v řadě doporučení je u pacientů na JIP kláden důraz na

minimalizaci a individualizaci analgosedace [18,31], recentní studie popisují pokračující běžnou praxi neadekvátní hluboké analgosedace [36,37]. Skupina expertů vypracovala integrovaný, adaptabilní přístup, který je cílen na co nejčasnější dosažení lehké sedace, iniciované časně během kritického stavu, jako jedné z priorit péče. Ideálně by nemocný měl být v komfortu, klidný a spolupracující se zdravotnickým personálem a rodinou v průběhu celého pobytu na JIP. Tento proces je postaven na efektivní analgezii, cílené titraci minimální sedace a maximální cílené péče (tzv. patient-centred focus) se spoluprací celého ošetřujícího týmu a rodinných příslušníků. Strategie je nazvána jako eCASH – early Comfort using Analgesia, minimal Sedatives and maximal Humane care (schéma) [38]. Koncept je doporučen k využití u všech pacientů v intenzívní péči a měl by být jedním z klíčových bodů intenzívní péče se stejným důrazem jako protektivní umělá plní ventilace nebo časná léčba sepse. Ústup od hluboké sedace je v pořadí intenzívní péče již řadu let, je dokumentovaná spojitost mezi hloubkou sedace, délkou umělé plní ventilace, pobytu na JIP a morbiditou.

### Doporučení pro praxi

- „Analgesia first“ je prioritou péče s následným krokem minimalizace sedace. Dostatečná analgezie je základem pro zajištění nejen komfortu nemocného, ale eliminace bolesti snižuje sympatoadrenální a proinflammatorní reakci se všemi důsledky. Zajištění dostatečné analgezie se na JIP zpravidla neobejde bez opioidů, cílem nového konceptu je snížení dávky opioidů využitím multimodální léčby bolesti se snížením nežádoucích účinků opioidů. Léčba bolesti musí být individualizována, s individualizací léčby je nutné rozlišovat typy bolesti. Bolest akutní, spojená zpravidla s chirurgickými či jinými invazivními výkony, bolest chronická,

**Schéma. eCASH koncept časné implementace léčby a prevence bolesti, anxiety, agitace, deliria a imobility a optimalizace patient-centered care.** Upraveno podle [36]



se kterou již nemocný vstupuje do intenzivní péče včetně užívání některých skupin analgetik, bolest krát-kodobá periprocedurální apod. V léčbě bolesti se dnes do popředí dostávají mimo paracetamol a nesteroidní antirevmatika jako bazální analgezie farmaka, jako jsou α-lytika a ketamin, využití regionální analgezie. Zcela recentně byla publikována doporučení odborných společnosti o použití ketaminu v léčbě perioperační bolesti s bolusovou dávkou až 0,35 mg/kg a kontinuální infuzí až 1 mg/kg/hod [39].

- Personalizovaná kombinace léků vede ke snížení vedlejších účinků a potenciaci analgetického efektu. Nedílnou součástí péče je sledování a kvantifikace bolesti u všech pacientů na JIP.
- Sedace by měla být minimalizována s tím, že cílem je klidný pacient, který je v komfortu a kooperující (tzv. pravidlo 3C: Calm, Comfortable, Cooperative). Pacient je při vědomí, spolupracuje, toleruje zavedené katétry, tracheální rourku, umělou plicní ventilaci apod. Současně v této souvislosti je nutné upozornit, že přes doporučení o minimalizaci sedace zůstávají skupiny pacientů, u nichž je hluboká analgosedace účelná, přestože je nutné hloubku sedace pravidelně přehodnocovat. Jedná se o nemocné s těžkým plicním poškozením, poraněním mozku s nitrolební hypertenzi, pacienty se status epilepticus, ventilační dysynchronií apod. Jak nadměrná, tak ale i nedostatečná analgosedace může být příčinou stresu a diskomfortu s následným rozvojem delirantních stavů. Od dříve užívaných benzodiazepinů jako hlavní skupiny lék pro sedaci v intenzivní péči je již dlouhodobě ústup a je doporučováno používání krátkodobých, lépe ředitelných látek, jako je propofol a dexmedetomidin. Dexmedetomidin ve srovnání s midazolamem a propofolem je spojen s nižším výskytem delirantních stavů [18,40]. Benzodiazepiny by měly být vyhraněny pouze ve specifických indikacích, jako je periprocedurální amnézie, křečové stavy, syndrom z odnětí benzodiazepinů nebo alkoholu, poranění mozku, paliativní péče. Intermitentní podávání by mělo být preferováno, kontinuální podávání benzodiazepinů je spojeno s vyšším rizikem deliria [41].

## Závěr

Delirium na JIP se vyskytuje s vysokou prevalencí a vede ke zhoršení klinického výsledku pacientů, vyšším ekonomickým nákladům, vyšší spotřebě zdravotní a sociální péče. K základní léčbě delirantních stavů patří prevence s důrazem na individualizovaný multimodální přístup s preferencí minimalizace sedace, dostatečné analgezie a nefarmakologických přístupů prevence a léčby delirantních stavů.

## Literatura

1. [American Psychiatric Association]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Amer Psychiatric Pub: Arlington, VA:2013. ISBN 978-0890425558.

2. Li HC, Chen YS, Chiu MJ et al. Delirium, subsyndromal delirium, and cognitive changes in individuals undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Nurs* 2015; 30(4): 340–345. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/JCN.0000000000000170>>.
3. Bakker RC, Osse RJ, Tulen JH et al. Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(3): 544–549. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezr031>>.
4. Kalabalik J, Brunetti L, El-Srougy R. Intensive care unit delirium: a review of the literature. *J Pharm Pract* 2014; 27(2): 195–207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0897190013513804>>.
5. Van Eijk MM, Slooter AJ. Delirium in intensive care unit patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 14(2): 141–147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1089253210371495>>.
6. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(3): 479–484. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00621.x>>.
7. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH et al. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med* 2007; 167(15): 1629–1634. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.15.1629>>.
8. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(3): 479–484. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00621.x>>.
9. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J et al. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009; 35(7): 1276–1280. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-009-1466-8>>.
10. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB et al. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33(1): 66–73. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0399-8>>.
11. Ely EW, Shintani A, Truman B et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291(14): 1753–1762. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.14.1753>>.
12. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38(7): 1513–1520. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e47be1>>.
13. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009; 5(4): 210–220. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2009.24>>.
14. Hsieh TT, Fong T, Marcantonio ER et al. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63(7): 764–772. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/gerona/63.7.764>>.
15. Han L, McCusker J, Cole M et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001; 161(8): 1099–1105.
16. Cerejeira J, Nogueira V, Luis P et al. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(4): 669–675. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03883.x>>.
17. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL et al. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium. *Crit Care Med* 2009; 37(1): 1771–83. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318192fcf9>>.
18. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM et al. [SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group]. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA* 2009; 301(5): 489–499. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.56>>.
19. Jia Y, Jin G, Guo S et al. Fast-track surgery decreases the incidence of postoperative delirium and other complications in elderly patients with colorectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399(1): 77–84. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00423-013-1151-9>>.

- 20.** Hospira Inc: FDA package insert for dexmedetomidine. Available at: [http://www.precedex.com/wp-content/uploads/2010/11/Precedex\\_Pl.pdf](http://www.precedex.com/wp-content/uploads/2010/11/Precedex_Pl.pdf). [Accessed October 2010].
- 21.** Whiteman PJ, Hoffman RS, Goldfrank LR. Alcoholism in the emergency department: an epidemiologic study. *Acad Emerg Med* 2000; 7(1): 14–20.
- 22.** Awassi DK, Lebrun G, Fagnan M et al. Alcohol, nicotine, and iatrogenic withdrawals in the ICU. *Crit Care Med* 2013; 41(9 Suppl 1): S57–S68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a16919>>.
- 23.** Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2013; 41(1): 263–306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182783b72>>.
- 24.** Mitašová A, Bednářík J, Košťalová M et al. Standardizace české verze The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU.cz). *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(3): 258–266.
- 25.** Hovaguimian F, Tschopp C, Beck-Schimmer B et al. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Acta Anesthesiol Scand* 2018; 62(9): 1182–1193. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/aas.13168>>.
- 26.** Payen JF, Chanques G, Mantz J et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: A prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007; 106(4): 687–695. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000264747.09017.da>>.
- 27.** Payen JF, Bosson JL, Chanques G et al. [DOLOREA Investigators]. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: A post Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology* 2009; 111(6): 1308–1316. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c0d4f0>>.
- 28.** Chen K, Lu Z, Xin YC et al. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (1): CD010269. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010269.pub2>>.
- 29.** Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Eng J Med* 1999; 340(9): 669–676. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199903043400901>>.
- 30.** Schweickert WD, Pohlman MC, Polman AS et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9678): 1874–1882. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60658-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60658-9)>.
- 31.** Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the “ABCDE” approach. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17(1): 43–49. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283427243>>.
- 32.** Bounds M, Kram S, Speroni KG et al. Effect of ABCDE bundle implementation on prevalence of delirium in intensive care unit patients. *Am J Crit Care* 2016; 25(6): 535–544. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4037/ajcc2016209>>.
- 33.** Needham DM, Koropulu R, Zanni JM et al. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: A quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91(4): 536–542. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2010.01.002>>.
- 34.** Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery. A Review. *JAMA Surg* 2017; 152(3): 292–298. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4952>>.
- 35.** Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM et al. Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle. *Crit Care Med* 2014; 42(5): 1024–1036. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000129>>.
- 36.** Hodgson C, Bellomo R, Berney S et al. [TEAM Study Investigators]. Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: a bi-national, multi-centre, prospective cohort study. *Crit Care* 2015; 19: 81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0765-4>>.
- 37.** Page VJ, Ely EW, Gates S et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1(7): 515–523. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70166-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70166-8)>.
- 38.** Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS et al. Comfort and patientcentred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med* 2016; 42(6): 962–971. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4297-4>>.
- 39.** Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43(5): 456–466. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000806>>.
- 40.** Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307(11): 1151–1160. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.304>>.
- 41.** Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M et al. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med* 2015; 41(12): 2130–2137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-4063-z>>.
- 42.** Kamdar BB, Niesen T, Colantoni E et al. Delirium transitions in the medical ICU: exploring the role of sleep quality and other factors. *Crit Care Med* 2015; 43(1): 135–141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000610>>.
- 43.** Weinhouse GL. Delirium and sleep disturbances in the intensive care unit: can we do better? *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27(4): 403–408. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0000000000000093>>.

**MUDr. Renata Černá Pařízková, Ph.D., LL.M.**

✉ [renata.cerna@fnhk.cz](mailto:renata.cerna@fnhk.cz)

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UK a FN Hradec Králové

[www.fnhk.cz](http://www.fnhk.cz)

Doručeno do redakce 9. 7. 2018

Přijato po recenzi: 28. 1. 2019

# Imitátorysty sepsis

Thomas Karvunidis<sup>1,2</sup>, Martin Matějovič<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup>Biomedicínské centrum LF UK, Plzeň

## Souhrn

Sepsis sdílí s celou řadou dalších klinických stavů a onemocnění množství identických patofyzioligických mechanismů. To je důvodem, který může vést k velmi podobnému klinickému obrazu. Včasné rozlišení je zcela zásadní – léčba jednotlivých onemocnění se významně liší a mortalita většiny z nich je vysoká. Tento přehledový článek diskutuje možnosti jejich diskriminace a stručně popisuje několik vybraných nozologických jednotek imitujících sepsi.

**Klíčová slova:** mimikry sepsis – orgánová dysfunkce – sepsis

## Sepsis mimics

### Summary

Number of identical pathophysiological mechanisms is shared by sepsis and other clinical conditions and diseases. This could lead to their nearly similar clinical phenotype. However, the early discrimination of them is crucial – treatment of particular diseases differs significantly, and the mortality of the vast majority of them is considerable. The differential diagnostics possibilities together with brief description of selected clinical conditions are discussed within the review.

**Key words:** organ dysfunction – sepsis – sepsis mimics

### Úvod

Sepsis je hlavní příčinou úmrtí na infekční nemoci. Každým rokem postihuje až 30 milionů jedinců na celém světě, z nichž zemře 25–30 % [1]. S ohledem na uvedenou incidenční a mortalitu lze sepsi považovat za jednu z nejvýznamnějších medicínských hrozeb současnosti.

Sepsis je charakterizována komplexní patofiziologií a extrémně heterogenním fenotypem ve smyslu klinických symptomů, reakce na léčbu a výstupu. V současné době neexistuje zlatý standard její diagnostiky, kauzální léčba či spolehlivá predikce léčebného výstupu [2]. Recentní definice charakterizuje sepsi jako život ohrožující orgánovou dysfunkci způsobenou deregulovanou odezvou hostitelského organizmu na přítomnost infekce (SEPSIS-3) [3]. Uvedené lze zjednodušeně vyjádřit následovně:

sepsis ≈ systémová infekce + orgánová dysfunkce

V tomto novém pojetí, lépe respektujícím patofiziologické mechanizmy, je definice sepsis relativně senzitivní. Specifická je však pouze v případech, v nichž jsou klinické a laboratorní známky orgánového postižení skutečně způsobeny infekcí (syndrom sepsis). Zatímco identifikace orgánových dysfunkcí většinou nečiní potíže, jednoznačný průkaz infekce však nebývá vždy snadný.

Zejména v prvním kontaktu s nemocným pracujeme s určitou mírou podezření na infekční onemocnění (pracovní diagnóza), jež je založeno na klinických projevech, dostupných paraklinických vyšetřeních, průběhu a našich znalostech a zkušenostech.

Moderní mikrobiologická diagnostika s užitím vysoko citlivých metod (např. hmotnostní spektrometrie či celogenomová sekvenace) umožňuje časnou a přesnou identifikaci patogenů ve stále větším počtu případů. Je-li kauzální souvislost detekovaného agens, místa vzniku infekce a klinického stavu alespoň minimálně pravděpodobná, je výše uvedená rovnice kompletní a diagnóza sepsis obvykle nečiní potíže. Pochyb o správnosti diagnózy mohou nastat v případě atypického průběhu onemocnění, při absenci průkazu infekčního agens nebo neadekvátní terapeutické odpovědi na zavedenou léčbu. Dle recentních dat nebývá kauzální patogen identifikován ve 30–45 % případů sepsis [4,5]. Pravděpodobnost „kulativačně negativní“ sepsis je větší u již hospitalizovaných pacientů, jedinců předléčených antimikrobiologiky a nemocných s hematologickými malignitami. V této případě je potřeba pomýšlet i na stavby, syndromy a nozologické jednotky, které se manifestují jako sepsis, ale jejich etiologie, a tedy i léčba jsou odlišné. Shodují se v klinických projevech, tedy v tom, co bylo dříve označováno jako syndrom systémové zánětlivé odpovědi (Systemic In-

flammatory Response Syndrome – SIRS). Společné jsou také rysy orgánových dysfunkcí a případného šoku. Přehled vybraných stavů, které mohou imitovat sepsi případně septický šok, je uveden v tab. 1.

### Hledání svatého grálu

Podstata záměny sepsy a jiného onemocnění spočívá v obdobných patofyziologických mechanizmech. Inciální imunitní odpověď organizmu na mikrobiální infekci, ale i na sterilní stimuly (trauma, popáleniny, hemoragický šok) je fenotypicky vysoce stereotypní a uniformní a v rámci zmíněných stavů navzájem v podstatě klinicky neodlišitelná. Studie genových expresí a transkripčních profili cirkulujících leukocytů nemocných s typmi traumy, popáleninami a infekcí dokládají globální změny v intracelulárních funkčích a signalizacích zaujímajících > 80 % genů [6–8].

Laboratorní parametry nejsou pro sepsi rovněž specifické. Jakkoliv forma fyziologického stresu vede ke zvýšení počtu leukocytů s dominancí mladých forem granulocytů (posun doleva) [9,10]. **Trombocytopenie, koagulopatie a elevace fibrin-degradačních produktů** jsou rovněž častými nálezy; obdobně nespolehlivě však neodlišují sepsi a neinfekční systémovou inflamacii.

**C-reaktivní protein (CRP)** je syntetizován v játrech po indukcí interleukiny; zvýšení jeho hladin nastává během 6–8 hod a vrcholu dosahuje obvykle po 35–50 hod [11]. Je senzitivním, ale velmi málo specifickým proteinem akutní fáze. Jeho zvýšené hladiny můžeme zaznamenat u infekcí, nádorových onemocnění, autoimunitních chorob, traumat, popálenin a obecně u jakýchkoliv inflamatorních stavů [12].

**Prokalcitonin (PCT)** je při systémové inflamaci produkován neuroendokrinními buňkami v plicích a střevech. Interval mezi stimulem a zvýšením plazmatických hladin je 3–5 hod a biologický poločas 25–30 hod. I přes relativně vysokou senzitivitu (77 %) i specificitu (79 %) není však ani PCT spolehlivým biomarkerem k diskriminaci sepsy a systémové inflamace neinfekční etiologie [13,14]. I přesto je jeho senzitivita větší než CRP, interleukinu 6 (IL6), proteinu vázajícímu lipopolysacharid (lipopolysacharid-binding protein), solubilního receptoru exprimovaného na myeloidních buňkách 1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 – sTREM1) či solubilního receptoru pro urokinázový aktivátor plazminogenu (soluble urokinase plasminogen activator receptor – suPAR) [12,15–19].

**Presepsin** (sCD14-ST – PSEP) je solubilní fragment membránové molekuly CD14, která je exprimována na makrofázích a monocytech a v přítomnosti bakteriálních lipopolysacharidů se účastní aktivace Toll-like receptoru 4 s následnou produkcí tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Solubilní CD14 molekuly jsou uvolňovány v průběhu sepsy; jejich fyziologická role není zcela objasněna, předpokládá se jejich zapojení v procesu fagocytózy a lyzosomální degradace mikroorganismů [20]. Elevace plazmatických hladin sCD14-ST je mnohem časnější než PCT, IL6 i TNF $\alpha$  [21]. Dle recentně publikovaných metaanalýz je senzitivita PSEP 83–86 %, specifita 78 %. Přesto jej i přes řadu slibných signálů prozatím nelze izolovaně doporučit jako jediný biomarker k diskriminaci sepsy a neinfekční inflamace [22,23]. Zvýšené hladiny presepsinu byly také pozorovány u systémového lupus erythematosus (SLE) a korelovaly s aktivitou nemoci [24].

**Feritin** je globulární protein produkovaný retikuloendoteliálním systémem (játra, slezina, kostní dřeň, ledvin) zodpovědný za intracelulární uchování zásoby železa v organizmu. Extracelulární, cirkulující feritin je tvořen glykosylovaným feritinem (60–80 %) fyziologicky sekernovaným buňkami a tkáňovým feritinem (20–40 %) uvolněným z buněk při jejich postižení [25]. Normální sérové hladiny feritinu jsou 30–300  $\mu\text{g/l}$  [25]. Hyperferitinemie je relativně častým laboratorním nálezem u celé řady onemocnění včetně sepsy (tab. 2). Nejčastějšími příčinami elevace feritinu bez současného zvýšení saturace transferinu jsou: systémová infekce, alkoholizmus, poškození jater a kosterních svalů (cytolýza), metabolický syndrom a autoimunitní onemocnění. Pro diagnózu sepsy je tedy feritin opět velmi málo specifický. Jeho extrémní hladiny (> 5 000–10 000  $\mu\text{g/l}$ ) jsou však pro „prostou“ systémovou infekci málo pravděpodobné. V těchto případech s klinickými projevy sepsy je tato extrémní hyperferitinemie relativně diskriminující – je nezbytné uvažovat o SLE, Stillově chorobě dospělých

**Tab. 1. Přehled vybraných stavů a onemocnění imitujících sepsi/septický šok**

anafylaxe	intoxikace
adrenální insufcience	abstinenční syndrom
hypertyreóza/hypotyreóza	míšní léze/míšní šok
pankreatitida	autoimunitní onemocnění (flare)
viscerální ischemie	hemofagocytární lymfohistiocytóza
trombotické mikroangiopatie (TTP, HUS, aHUS, CAPS)	idiopathic capillary leak syndrome cytokine release syndrome
plicní embolie/embolie plodové vody/tuková embolie	engraftment syndrom

aHUS – atypický hemolyticko-uremický syndrom CAPS – katastrofický antifosfolipidový syndrom/catastrophic antiphospholipid syndrome HUS – hemolyticko-uremický syndrom TTP – trombotická trombocytopenická purpura

(Still's Disease of Adults – SDA), hemofagocytární lymfohistiocytóze/syndromu aktivovaných makrofágů či hemochromatóze (při současně zvýšené saturaci transferinu) [25].

Souhrnně lze konstatovat, že žádný z uvedených ani z žádných dalších dosud popsaných biomarkerů sepse (jednotlivě ani v jejich kombinaci) není schopen spolehlivě rozlišit systémovou infekci od neinfekčních příčin SIRS. Již jen důvodné klinické podezření na rozvoj sepse však opravňuje k aktivním terapeutickým krokům (antimikrobiální léčba, kontrola/odstranění zdroje infekce, tekutiny) bez ohledu na naplnění či nenaplnění kritérií definice. Atypický průběh by měl vždy vést k opakovánímu přehodnocení diagnózy, zamýšlení nad možnoujinou etiologii a aktivním krokům k jejich odhalení.

## Vybrané stavy imitující sepsi

### Hemofagocytární lymfohistiocytóza

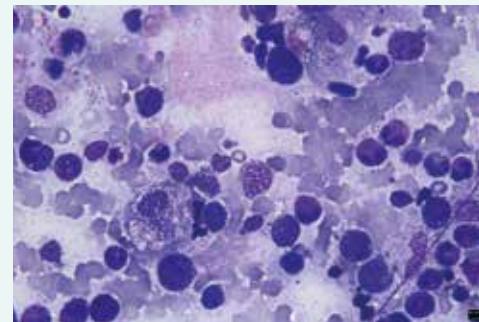
Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH) je vzácným agresivním a život ohrožujícím hyperinflamatorním syndromem charakterizovaným excesivní aktivací imunitního systému s následným tkáňovým postižením. Dospělé postihuje méně často než děti, jsou známy familiární formy (primární; familiární hemofagocytární lymfohistiocytóza – FHL) i formy sporadické (sekundární, získané) [26,27]. Samostatnou jednotkou je výskyt HLH u autoimunitních, resp. revmatických onemocnění – v těchto případech se označuje jako syndrom aktivovaných makrofágů (Macrophage Activation Syndrome – MAS). Nejčastěji je popisován u SLE, SDA a systémové juvenilní idiopatické artritidy [28]. Incidence v dospělé populaci není vzhledem k vzácnému výskytu známa; u dětí se odhaduje na 1 případ na 50 000–100 000 jedinců [29,30]. Bude však nepochyběně významně podhodnocena vzhledem ke klinickému průběhu velmi věrně imitujícímu sepsi či septický šok.

Klíčovými hráči začarovaného kruhu patofiziologie HLH jsou:

- makrofágy extenzivně aktivované cytokinovou bouří a s vystupňovanou fagocytární aktivitou (fagocytóza všech krevních elementů či jejich fragmentů – hemofagocytóza – ve tkáních), obr
- NK-buňky (lymfocyty) a cytotoxické T-lymfocyty (CD8<sup>+</sup> T-lymfocyty) s porušenou cytotoxickou funkcí (perforin-dependentní cytotoxicita) a selháním eliminace aberantně aktivovaných makrofágů
- excesivní produkce cytokinů (cytokinová bouře; IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL6, IL10, IL12 a sCD25/sIL2R) výše uvedenými buněčnými elementy [31–34]

Spouštěcím epizody primární i sekundární HLH je obvykle infekce či defekt imunitní homeostázy – imuno-deficience (malignity, autoimunitní onemocnění, infekce virem lidského imunodeficitu – HIV aj). Z infekcí jsou nejčastější virová onemocnění, typicky infekce virem Epsteina-Barrové (EBV). EBV navozuje komplexní imunoalteraci, která může i v nepřítomnosti genetické predispozice vést k poruchám signalačních drah imunitní odpovědi a defektu cytotoxické aktivity T-lymfocytů a NK-buněk. Dalšími častými patogeny mohou být: cytomegalovirus (CMV), parvovirus B16, lidský herpesvirus 6 (HHV6) a HIV

Obr. Hemofagocytóza v kostní dřeni nemocného s HLH



**Tab. 2. Příčiny hyperferitinemie.** Upraveno podle [25]

přetižení železem	bez přetižení železem
hemochromatóza (HFE-1 aj)	systémová inflamace
mutace genu pro ferroportin	cytolýza (játra, svaly)
aceruloplazminemie	nádorová onemocnění
kompenzovaná dyserytropoéza	chronický alkoholizmus
opakování transfuze	hypertyreóza, diabetes mellitus
chronické onemocnění jater	SLE, Stillova choroba
porphyria cutanea tarda	Gaucherova nemoc
metabolický syndrom	metabolický syndrom
excesivní příjem železa (chronické onemocnění ledvin, výkonnostní sportovci)	hemofagocytární lymfohistiocytóza/ syndrom aktivovaných makrofágů

[30,31]. Mnohem méně často se uplatňují bakteriální, parazitární a mykotické infekce (mykobakteria, leischmanie, malárie aj) [35].

Jak již bylo zmíněno, HLH patří ve svých **klinických projevech** mezi špičkové virtuózy v napodobení sepsy. Typicky se projevuje jako febrilní onemocnění s rychlou deteriorací a progresí do multiorgánového postižení (Multiple Organ Dysfunction Syndrome – MODS). Iniciální příznaky tedy mohou připomínat běžné infekce, horečku nejasné etiologie (Fever of Unknown Origin – FUO), hepatitidu, encefalitidu aj. Ve 2 studiích zahrnujících dohromady 371 nemocných byly prominentními klinickými příznaky: splenomegalie (97 %), hepatomegalie (95 %), horečka (95 %), lymfadenopatie (33 %), neurologické symptomy (33 %) a exantém (31 %) [36,37]. K typickým laboratorním nálezům patří cytopenie, zejména anémie a trombocytopenie (až 80 % nemocných) [29,37] a hyperferitinemie (> 3 000 µg/l) [37]. Zdrojem feritinu jsou aberantně aktivované makrofágy [38]. Extrémní hyperferitinemie (> 10 000 µg/l) vykazuje 90% senzitivitu a 96% specifitu pro HLH [39], nicméně ani nízká hladina feritinu (< 500 µg/l) nevyključuje HLH. Vzhledem k velmi frekventnímu postižení jater při HLH je abnormální elevace jaterních enzymů (ALT, AST, GGT), laktátdehydrogenázy, bilirubinu, triglyceridů a přítomnost koagulopatie typická [40]. Relativně časté neurologické postižení se může manifestovat jako encefalopatie, kvantitativní porucha vědomí, křeče či ataxie. Nemocní s HLH jsou také ve vysokém riziku rozvoje syndromu reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome – RPLS/PRES) charakterizovaném cefaleou, poruchou vědomí, poruchami vizu a křečemi [41,42].

**Diagnóza** HLH není jednoduchá, klíčem k úspěchu je na diagnózu HLH myslit. K podezření by nás měl většinou přivést abnormální průběh stonání a absence klinické odpovědi na zavedenou léčbu (nejčastěji antimikrobiální léčba při primárním podezření na systémovou infekci/sepsi/septický šok). Diagnostická kritéria spočívají v molekulárně genetickém průkazu mutace asociované s HLH či naplnění minimálně 5 z 8 následujících nálezů: horečky, splenomegalie, cytopenie postihující 2 a více krvetvorných řad, hypertriglyceridemie, hypofibrinogenemie, hyperferitinemie, průkaz tkáňové hemofagocytózy (kostní dřeň, slezina, lymfatické uzelny), poruchy funkce NK-buněk a elevace hladin solubilního receptoru pro IL2 (sIL2R, sCD25) [43]. Je potřeba upozornit, že uvedená kritéria byla primárně vytvořena pro potřeby studie pediatrických nemocných a extrapolována na dospělou populaci [44]. S ohledem na často progresivní průběh onemocnění, vedoucí k deterioraci klinického stavu s rozvojem MODS, není nutné při významném podezření ne HLH splnit všechna požadovaná kritéria. V těchto případech je po zvážení poměru rizika a benefitu indikováno časné zahájení specifické léčby.

HLH bez zahájení specifické terapie vede k rapidnímu zhoršení klinického stavu s orgánovým selháním

a smrti v horizontu týdnů. Včasné zahájení **léčby** je tedy klíčové. Již při podezření na HLH by nemocní měli být neodkladně referováni a transportováni do zdravotnického centra se zázemím specializované hematoonkologické péče a současně i péče intenzivní. Základním mechanizmem terapie HLH je přerušení deregulované imunitní odpovědi supresí T-lymfocytů a NK-buněk. Pacienti ve stabilním klinickém stavu mohou nejprve podstoupit léčbu základního či spouštějícího onemocnění (malignita, infekce, autoimunita). U akutně stonajících a nestabilních jedinců je indikováno zahájení HLH specifické léčby dle léčebného protokolu HLH-94 [37,45,46]. Základem tohoto terapeutického schématu je etopozid a dexametazon aplikované ve snižujících se dávkách během 8 týdnů. Při známkách postižení centrálního nervového systému je doporučeno současně intratekálně aplikovat metotrexát a hydrokortizon [47]. Současně bývá většinou nezbytná specializovaná intenzivní a podpůrná péče (náhrady a podpora orgánových funkcí, transfuze, léčba infekčních komplikací aj). Terapeutický efekt lze hodnotit dle vývoje klinického stavu (orgánových dysfunkcí) a laboratorních parametrů (ideálně feritin a sCD25). Odpočed na popsanou indukční léčbu je determinantou pro další postup. Při známkách selhání či nedostatečného efektu tím může být escalace dávek etopozidu a dexametazonu či záchranná léčba alemtuzumabem (anti-CD52 protitlátka, „panleukocytární“ antigen) [46,48,49]. Alemtuzumab může být i lékem první volby (v kombinaci s dexametazonem) u jedinců s významným postižením jater a ledvin, u nichž by byla léčba etopozidem zatížena významnou toxicitou. V současné době probíhají studie zkoumající efekt tocilizumabu (inhibitor IL6) a ruxolitinibu (inhibitor Janus-kinázy 1 a 2). Záchrannou léčebnou modalitou je pak transplantace kmenových buněk krvetvorby (vyhrazená pro jedince v relativně dobrém klinickém stavu a s dobrými fyziologickými rezervami).

Odhadované celkové přežití akutně nemocných jedinců s léčenou HLH je 25–50 % (55–80 % ve 30 dnech). Pětileté přežití pacientů po transplantaci kmenových buněk krvetvorby je přibližně 65 % [50,51].

### Syndromy trombotických mikroangiopatií

Trombotické mikroangiopatie (TMA) označují široké spektrum onemocnění s obdobným klinickým průběhem a patofyzioligickými mechanizmy. Mezi typické charakteristiky patří mikroangiopatická hemolytická anémie, trombocytopenie a orgánové poškození. Klinické rysy mohou nezřídka imitovat sepsi a septický šok [52]. Přehled a základní charakteristiky získaných TMA jsou shrnutы v tab. 3. Současně je zde také uveden přehled nejčastějších onemocnění prezentujících se určitými rysy TMA, jejichž patofiziologie a projevy se mohou vzájemně prolínat. Nejčastějšími **klinickými příznaky** jsou slabost, gastrointestinální symptomy (bolesti břicha, průjmy), purpura a neurologické abnormality. Většina nemocných má také známky poškození ledvin, mikroangiopatickou hemolytickou anémii (známky intravaskulární hemolýzy: hyperbilirubinemie, elevace laktátdehydrogenázy, snížení haptoglobinu, přítom-

nost signifikantního počtu schistocytů) a trombocytopenii. Relativně diagnostická pro trombotickou trombocytopo-nickou purpuру (TTP) je detekce snížení aktivity metaloproteinázy ADAMTS13 < 5–10 %. Průkaz shiga-toxin produkující *Escherichia coli* (STEC; kmen O157:H7) v souvislosti s popsanými klinickými příznaky směřuje diagnóz ke shiga-toxin mediovanému hemolytico-uremickému syndromu (ST-HUS). Abnormality ve složkách komplementu (C3, C4, H, B, I aj) mohou dohromady s relativně normální aktivitou ADAMTS13 a nepřítomností STEC charakterizovat komplementem zprostředkovánou TMA (C-TMA; dříve tzv. atypický HUS). Separátní skupinou jsou imunitně i neimunitně (idiosynkrazie) zprostředkovány polékové TMA.

Mortalita TMA je obecně velmi vysoká. U neléčených případů TTP může dosahovat až > 90 %. Léčba se u jednotlivých typů TMA liší a je stručně v principech uvedena v tab. 3.

### Katastrofický antifosfolipidový syndrom

Katastrofický antifosfolipidový syndrom (Catastrophic Antiphospholipid Syndrome – CAPS) je raritní, život ohrožující autoimunitní onemocnění charakterizované disseminovanou intravaskulární trombotizací (thrombotic storm) rezultující v multiorgánové selhání. Jde o trombotickou mikroangiopatiю postihující dominantně cévy

malého a středního kalibru [53,54]. CAPS je akcelerovanou formou antifosfolipidového syndromu (APS). Vyskytuje se přibližně u 1 % nemocných s APS, izolovaně nebo současně s jiným autoimunitním onemocněním, zejména SLE. Až 72 % postižených jedinců tvoří ženy [54,55]. Patofyzioligickým podkladem APS/CAPS je inhibice přirozené antikoagulační a fibrinolytické aktivity přítomnosti antifosfolipidových protilátek (antikardiolipinové protilátky, anti-β<sub>2</sub>-glykoprotein-I protilátky, lupus antikoagulans) a aktivace endotelu a komplementu [54]. Vše uvedené pak v důsledku vede ke zmíněné intravaskulární trombóze s následným tkáňovým poškozením. Precipitujícími faktory jsou infekční onemocnění, operační výkon, těhotenství, ukončení antikoagulační léčby či přítomnost nádorového či jiného autoimunitního onemocnění [54].

**Klinickým projevem** CAPS je již zmíněné multiorgánové postižení, ne nepodobné postižení při sepsi či septickém šoku. K nejčastěji postiženým orgánům patří v sestupném pořadí: ledviny, plíce, centrální nervový systém, srdce, kůže, játra aj.

**Diagnostika** spocívá v detekci antifosfolipidových protilátek, současném postižení 3 a více orgánů v průběhu jednoho týdne a případném histologickém průkazu intravaskulární trombózy s okluzí cév v postižených orgánech

**Tab. 3. Přehled, základní charakteristiky a asociovaná onemocnění získaných TMA.** Upraveno podle [52]

získané TMA	mechanizmus/patofiziologie	základní klinické projevy	základní principy léčby
deficitem ADAMTS13 mediovaná TMA (trombotická trombocytopo-nická purpura)	deficit ADAMTS13 autoprotilátky	časté ischemické orgánové postižení poškození ledvin méně frekventní	výměnná plazmaferéza imunosuprese
shiga-toxinem mediovaný hemolytico-uremický syndrom (ST-HUS)	infekce STEC či <i>Shigella dysenteriae</i>	akutní poškození ledvin typické častější u dětí a mladistvých	antibiotická a podpůrná léčba
komplementem zprostředkováná TMA (také atypický HUS)	inhibice složek komplementu autoprotilátky	akutní poškození ledvin typické	antikomplementová léčba (ekulizumab)
poléková TMA (imunitní)	chinin, kvetiapin (a pravděpodobně i jiné léky) autoprotilátky	náhlý vznik signifikantní symptomy včetně anurického akutního poškození ledvin	přerušení aplikace vyvolávající medikace podpůrná léčba
poléková TMA (toxická)	variabilní mechanizmy VEGF inhibitory, gemcitabin aj	subakutní až chronický průběh včetně poškození ledvin	přerušení aplikace vyvolávající medikace podpůrná léčba
<b>onemocnění asociovaná s TMA</b>			
systémová infekce/sepsis			
systémové/generlizované maligní onemocnění			
preeklampsie, eklampsie, HELLP syndrom			
těžká hypertenze			
autoimunitní onemocnění (SLE, systémová skleróza, antifosfolipidový snydrom aj)			
transplantace solidních orgánů nebo kmenových buněk krvetvorby			
diseminovaná intravaskulární koagulace (= forma TMA?)			

[54]. Z laboratorních výsledků je typické prodloužení aPTT nekorigovatelné přidáním normální lidské plazmy (test korekce patologicky prodlouženého aPTT), trombocytopenie (konsumpční), přítomnost schistocytů a případně i dalších parametrů intravaskulární hemolyzy. Diferenciálně diagnosticky je nezbytné odlišit jiné trombotické mikroangiopatie: hemolyticko-uremický syndrom, trombotickou trombocytopenickou purpuру, disseminovanou intravaskulární koagulaci či heparinem indukovanou trombocytopenií.

Vzhledem k vysoké mortalitě CAPS (35–55 %) je časné zahájení adekvátní terapie nezbytné. Ta spočívá v antikoagulační léčbě a eliminaci autoprotilátek pomocí výmenných plazmaferéz (plasma Exchange – PEX) či intravenózních imunoglobulinů (IVIG). Klasická imunosupresivní léčba (kortikosteroidy, cyklofosfamid aj) nebývá v případě akutní fáze samotného CAPS účinná (protrahovaný nástup účinku), lze ji zvážit v případě chronického APS anebo konkomitantního autoimunitního onemocnění (SLE aj) [54,56,57]. Slibným směrem terapie CAPS včetně refrakterních forem je užití eklizumabu (protilátky proti složce komplementu C5) či rituximabu (protilátky proti membránové molekule CD20 B-lymfocytů) [58–60].

### Syndrom uvolnění cytokinů

Syndrom uvolnění cytokinů (Cytokine Release Syndrome – CRS) je nejvýznamnější a potenciálně život ohrožující komplikací moderní cílené léčby (imunoterapie/targeted therapy) malignit, zejména relabujících či refrakterních akutních lymfoblastických leukemii [61,62]. Incidence CRS variabilní tří se pohybuje od 50 % (blinatumomab) do 100 % (chimeric antigen receptor T-cells – CAR-TC) [63]. Patofyziologickým mechanizmem je aktivace T-lymfcytů navozená léčbou s extenzivním uvolněním proinflamatorních cytokinů (INFγ, IL6, IL10 a sIL2R aj). Současně dochází k elevaci obecných markerů systémové inflamace (CRP, PCT, feritin aj).

**Klinické příznaky** jsou od sepsy/septického šoku či HLH/MAS obtížně odlišitelné [63,64].

**Léčba** CRS po blinatumomabu či CAR-TC se významně odlišuje. Aplikaci blinatumomabu lze již při prvních známkách CRS (zpravidla horečky) kdykoliv přerušit a zabránit tak plnému rozvoji CRS s šokem a orgánovým postižením. Po odeznění příznaků je možné v podání pokračovat. CAR-TC jsou extrémně sofistikovanou a unikátní léčbou; snaha předcházet, mitigovat a léčit známky CRS významně limituje jejich protinádorovou aktivitu [63]. Vždy je nezbytné vyloučit jiné alternativy CRS – nejčastěji tedy infekční komplikaci, sepsi, septický šok. To však bývá ve většině případů vzhledem k identickým patofyziologickým mechanismům nemožné. Na druhou stranu, CRS může být život ohrožujícím stavem, není tedy na místě se zahájením adekvátní léčby dlouho otálet. Ideální je ji zahájit ještě před rozvojem orgánového postižení. V případě CAR-TC asociovaného CRS je lékem volby tocilizumab, protilátku proti IL6 [63]. Tento postup umožňuje relativně zachovat efektivitu CAR-TC při současné kontrole symptomů CRS v porovnání s léčbou kor-

tikosteroidy [63]. Kortikosteroidy (dexametazon) jsou pak lékem volby v prevenci a terapii CRS indukovaného blinatumomabem. U těžké, život ohrožující a kortikorezistentní formy lze také zvážit aplikaci tocilizumabu [63].

### Idiopatický syndrom systémové zvýšené propustnosti kapilár

Idiopatický syndrom zvýšené propustnosti kapilár (Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome – ISCLS) je vzácným onemocněním charakterizovaným epizodami těžké hypotenze, hypoalbuminemie a hemokoncentrace. Literatura dokumentuje celosvětově přibližně 150–200 popsaných případů [65]. Patofyziologické mechanismy vzniku a rozvoje ISCLS nejsou zcela objasněny. Několik studií odhalilo monoklonální gamapatii u většiny nemocných s projevy ISCLS. Lze pouze spekulovat o přímém postižení endotelu paraproteinem. Pravděpodobně je však paraproteinemie spíše epifenoménem nepoznaného patofyziologického procesu/onemocnění než přímým spouštěcím faktorem [66,67]. Apoptóza endotelialních buněk je také zvažovaným mechanizmem ISCLS. Tato hypotéza je podporována histologickými nálezy těchto změn v biopsiích u nemocných s akutní atakou ISCLS [68,69]. Procesu ztráty kapilární integrity se také účastní množství mediátorů jako leukotrieny, TNFα, IL2 či VEGF aj [70,71].

Ataky ISCLS se **klinicky manifestují** obvykle ve 3 fázích:

- **prodromální symptomy:** slabost, malátnost, bolest břicha, myalgie, artralgie, nevolnost aj; až 30 % nemocných udává předchozí příznaky infekce horních dýchacích cest či flu-like symptomy se subfebriliemi či febriliemi, ataky ISCLS může rovněž spouštět výrazná fyzická zátěž [72]
- **fáze extravazace:** zvýšená kapilární propustnost se objevuje přibližně 1–4 dny po prodromální periodě, typická je triáda příznaků – hypotenze, hemokoncentrace a hypoalbuminemie [66]; dalšími příznaky jsou generalizované otoky, ascites, fluidotorax, perikardiální výpotek, otok mozku a encefalopatie, současně také známky, projevy a důsledky hypovolemie, hypotenze, hypoperfuze a orgánového poškození; průměrná doba trvání této fáze jsou 3–4 dny
- **fáze rezoluce:** dochází k úpravě propustnosti endotelu a redistribuci tekutin zpět do cirkulace

Frekvence a tří atak ISCLS je signifikantně individuální; dle dostupných dat dochází u postižených jedinců průměrně ke 3 exacerbacím ročně [73].

ISCLS má mnoho společných klinických i laboratorních rysů se sepsou a septickým šokem. **Diagnóza** je nesnadná a převážně možná vyloučením jiných častějších příčin, zejména infekčních, anafylaxe či HLH/MAS. Ná pomocnou může být detekovaná monoklonální paraproteinemie.

**Léčba** ISCLS je extrapolována z obecných principů léčby šokových stavů. Základem je rychlá stabilizace vitálních funkcí, zejména hemodynamiky s udržením tkáňové perfuze a zabráněním orgánového postižení.

Balancované krystaloidní roztoky jsou jednoznačně preferovány ve smyslu volumexpanze a udržení intravaskulárního cirkulujícího objemu. Ve vybraných případech (těžká hypoalbuminemie) lze zvážit substituci albuminem. V případě potřeby je vazopresorem volby noradrenalin. Ve stadiu daty neověřené léčby a kontroverzních výsledků je případné podání intravenózního imunoglobulinu [74–76] bevacizumabu (anti-VEGF protitátky) [77] či terbutalinu s aminofylinem (zvýšení intracelulárního cyklického adenozinmonofosfátu vedoucí ke snížení kapilární propustnosti) [65–67]. Nejzávažnějšími komplikacemi ISCLS je syndrom kompartmentu, plicní otok, srdeční tamponáda, pankreatita a hluboká žilní trombóza [72]. První 4 uvedené mohou být významně exacerbovány nekontrolovanou tekutinou resuscitací. Lze tak doporučit frekventní kontrolu intravaskulární volémie pomocí ultrazvuku, nejlépe pak se sledováním trendu a s užitím dynamických manévrů.

**Prognóza** ISCLS je relativně dobrá; při adekvátní léčbě je 5leté přežití více než 70 % [66].

## Závěr

Sepsa je bezesporu hlavní a nejčastější příčinou stavů spojených s rychlým rozvojem systémové zánětové odpovědi, multiorgánového poškození a vazoplegického šoku. Stavy, které sepsa více či méně napodobují, jsou však také v řadě případů velmi závažné, často postihují pacienty v produktivním věku a bez včasné a adekvátní léčby jsou rovněž zatížené vysokou smrtností. Jejich znalost je tudíž klíčová navzdory jejich nízké incidenčnosti. Vzhledem k nárokům na diagnostické a léčebné postupy je vždy výhodou dobrá mezioborová spolupráce a centralizace péče o tyto pacienty na pracovištích se zkušenostmi a adekvátním zázemím včetně intenzivní péče.

**Podpořeno:** Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (PROGRES – projekt Q39), Projektem CZ.02.1.01/0.0/0.16\_019/0000787, Centrum výzkumu infekčních onemocnění, udělený MŠMT, financovaný EFRR, Projektem institucionálního výzkumu MZČR – FNPI 00669806.

## Literatura

- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(3): 259–272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>>.
- Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(5): 581–614. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70112-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70112-X)>. Erratum in Corrections. [*Lancet Infect Dis* 2015].
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock. *JAMA* 2016; 315(8): 801–810. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>>.
- Gupta S, Sakhija A, Kumar G et al. Culture-negative severe sepsis: nationwide trends and outcomes. *Chest* 2016; 150(6): 1251–1259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1460>>.
- Tillmann B, Wunsch H. Epidemiology and outcomes. *Crit Care Clin* 2018; 34(1): 15–27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.001>>.
- Calvano SE, Xiao W, Richards DR et al. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature* 2005; 437(7061): 1032–1037. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature03985>>. Erratum in *Nature* 2005; 438(7068): 696.
- Xiao W, Mindrinos MN, Seok J et al. A genomic storm in critically ill injured humans. *J Exp Med* 2011; 208(13): 2581–2590. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20111354>>.
- Larosa SP, Opal SM. Immune aspects of sepsis and hope for new therapeutics. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14(5): 474–483. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11908-012-0276-2>>.
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372(17): 1629–1638. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>>.
- Long B, Koyfman A. Clinical mimics: an emergency medicine-focused review of sepsis mimics. *J Emerg Med* 2017; 52(1): 34–42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.07.102>>.
- Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: a narrative review. *Eur J Intern Med* 2017; 45: 46–50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.09.030>>.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2): 206–217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/421997>>. Erratum in *Clin Infect Dis* 2005; 40(9): 1386–1388.
- Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(5): 426–435. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70323-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70323-7)>.
- van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP et al. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Clin* 2018; 34(1): 139–152. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.010>>.
- Rinhart K, Meissner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit Care Clin* 2011; 27(2): 253–263. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2011.01.002>>.
- Sakr Y, Burgett U, Nacul FE et al. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis? *Crit Care Med* 2008; 36(7): 2014–2022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31817b86e3>>.
- Bouchon A, Facchetti F, Weingand MA et al. sTREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001; 410(6832): 1103–1107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/35074114>>.
- Wu Y, Wang F, Fan X et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012; 16(6): R229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc11884>>.
- Backes Y, van der Sluis KF, Mackie DP et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation of infection: a systematic review. *Intensive Care Med* 2012; 38(9): 1418–1428. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2613-1>>.
- Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother* 2005; 11(5): 234–238. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10156-005-0400-4>>.
- Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response system. *J Infect Chemother* 2011; 17(6): 764–749. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10156-011-0254-x>>.
- Zhang J, Hu ZD, Song J et al. Diagnostic value of presepsin for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(47): e2158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002158>>.
- Brodska H, Valenta J, Pelinkova K et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin vs. established biomarkers in critically ill patients with sepsis of systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56(4): 658–668. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2017-0839>>.

- 24.** Tanimura S, Fujieda Y, Kono M et al. Clinical significance of plasma presepsin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2018; 28(5): 865–871. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2017.1408755>>.
- 25.** Lorcerie B, Audia S, Samson M et al. Diagnosis of hyperferritinemia in routine clinical practice. *Presse Med* 2017; 46(12 Pt 2): e329–e338. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.09.028>>.
- 26.** Lachmann G, Spies C, Schenk T et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: potentially underdiagnosed in intensive care units. *Shock* 2018; 50(2): 149–155. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000001048>>.
- 27.** Šrámek J, Karvunidis T, Lysák D et al. Hemofagocytární lymfohistiocytóza u dospělých: review a kazuistika. *Vnitř Lék* 2018; 64(3): 300–307.
- 28.** Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001; 85(5): 421–426. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/adc.85.5.421>>.
- 29.** Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54(3): 424–428. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/pbc.22359>>.
- 30.** Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A et al. Adult hemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383(9927): 1503–1511. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61048-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61048-X)>. Erratum in *Lancet* 2014; 383(9927): 1464.
- 31.** Filipovich A, McClain K, Grom A et al. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(1 Suppl): S82–S89. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.11.014>>.
- 32.** Dalal BI, Vakil AP, Khare NS et al. Abnormalities of the lymphocyte subsets and their immunophenotype, and their prognostic significance in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Hematol* 2015; 94(7): 1111–1117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00277-015-2350-y>>.
- 33.** Henter JI, Elinder G, Soder O et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991; 78(11): 2918–2922.
- 34.** Osugi Y, Hara J, Tagawa S et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89(11): 4100–4103.
- 35.** Voskoboinik I, Smyth MJ, Trapani JA. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(12): 940–952. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nri1983>>.
- 36.** Arico M, Janka G, Fischer A et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International registry. FHL study group of the Histiocyte society. *Leukemia* 1996; 10(2): 197–203.
- 37.** Trottestam H, Horne A, Arico M et al. Chemoimmunotherapy for the hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011; 118(17): 4577–4584. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-06-356261>>.
- 38.** Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. *Blood* 2010; 116(9): 1574–1584. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-11-253815>>.
- 39.** Allen CE, Yu X, Kozinetz CA et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(6): 1227–1235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21423>>.
- 40.** Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(11): 1686–1691. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken342>>.
- 41.** Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology* 2012; 78(15): 1150–1156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824f800a>>.
- 42.** Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljancic R et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience. *Pediatr Neurol* 2014; 50(3): 233–237. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.014>>.
- 43.** Henter JI, Horne A, Arico M et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(2): 124–131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21039>>.
- 44.** Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood* 2015; 125(19): 2908–2914. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-01-551622>>.
- 45.** Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100(7): 2367–2373. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-01-0172>>.
- 46.** Jordan MB, Allen CE, Weitzman S et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118(15): 4041–4052. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-03-278127>>.
- 47.** Henter JI, Arico M, Egeler RM et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study group of the Histiocyte society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28(5): 342–347.
- 48.** Jiang L, Yuan CM, Hubacheck J et al. Variable CD52 expression in mature T cell and NK cell malignancies: implications for alemtuzumab therapy. *Br J Haematol* 2009; 145(2): 173–179. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07606.x>>.
- 49.** Strout MP, Seropian S, Berliner N. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(7): 415–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.40>>.
- 50.** Parikh SA, Kapoor P, Letendre L et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(4): 484–492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.12.012>>.
- 51.** Li J, Wang Q, Zheng W et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(2): 100–105. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000022>>.
- 52.** George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371(7): 654–666. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1312353>>.
- 53.** Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010; 10(2): 74–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.005>>.
- 54.** Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *J Nephropathol* 2014; 3(1): 9–17. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.12860/jnpn.2014.03>>.
- 55.** Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4): 1019–1027.
- 56.** Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8): 2568–2576. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.22018>>.
- 57.** Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the „CAPS Registry“. *J Autoimmun* 2009; 32(3–4): 240–245. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2009.02.008>>.
- 58.** Zikos TA, Sokolove J, Ahuja N et al. Eculizumab Induces Sustained Remission in a Patient With Refractory Primary Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Rheumatol* 2015; 21(6): 311–313. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000000290>>.
- 59.** Espinosa G, Rodríguez-Pintó I, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an update. *Panminerva Med* 2017; 59(3): 254–268. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.23736/S0031-0808.17.03324-9>>.
- 60.** Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2018; 92: 1–11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2018.05.007>>.
- 61.** Maude SL, Frey N, Shaw PA et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(16): 1507–1517. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1407222>>.

- 62.** Topp MS, Gokbuget N, Stein AS et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 57–66. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71170-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71170-2)>.
- 63.** Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016(1): 567–572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.567>>.
- 64.** Karvunidis T, Matějovič M. Vybrané akutní stavů v moderní onkologii. *Vnitř Lék* 2019; 65(6): 405–415.
- 65.** Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome. *Ann Intern Med* 2010; 153(2): 90–98. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-153-2-201007200-00005>>.
- 66.** Dhir V, Aria V, Malav IC et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS): case report and systematic review of cases reported in the last 16 years. *Intern Med* 2007; 46(12): 899–904. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.46.6129>>.
- 67.** Dowden AM, Rullo OJ, Aziz N et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome: novel therapy for acute attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(5): 1111–1113. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.043>>.
- 68.** Johansson BR, Lofdahl CG. Ultrastructure of the microvessels in skeletal muscle in a case of systemic capillary leak syndrome. *Acta Med Scand* 1979; 206(5): 413–416.
- 69.** Assaly R, Olson D, Hammersley J et al. Initial evidence of endothelial cell apoptosis as a mechanism of systemic capillary leak syndrome. *Chest* 2001; 120(4): 1301–1308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.4.1301>>.
- 70.** Xie Z, Ghosg CC, Patel R et al. Vascular endothelial hyperpermeability induces the clinical symptoms of Clarkson disease (the systemic capillary leak syndrome). *Blood* 2012; 119(18): 4321–4332. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-08-375816>>.
- 71.** Nagao Y, Harada H, Yamanaka H et al. Possible mediators for systemic capillary leak syndrome. *Am J Med* 2011; 124(1): e7–e9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.04.024>>.
- 72.** Gousseff M, Arnaud L, Lambert M et al. The systemic capillary leak syndrome: a case series of 28 patients from a European registry. *Ann Intern Med* 2011; 154(7): 464–471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-154-7-201104050-00004>>.
- 73.** Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(10): 905–912. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2010.0159>>.
- 74.** Lambert M, Launay D, Hachulla E et al. High-dose intravenous immunoglobulins dramatically reverse systemic capillary leak syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36(7): 2184–2187. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31817d7c71>>.
- 75.** Pineton de Chambrun M, Luyt CE, Beloncle F et al. The Clinical Picture of Severe Systemic Capillary-Leak Syndrome Episodes Requiring ICU Admission. *Crit Care Med* 2017; 45(7): 1216–1223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002496>>.
- 76.** Pineton de Chambrun M, Gousseff M, Mauhin W et al. Intravenous Immunoglobulins Improve Survival in Monoclonal Gammapathy-Associated Systemic Capillary-Leak Syndrome. *Am J Med* 2017; 130(10): 1219.e19–1219.e27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.05.023>>.
- 77.** Yabe H, Yabe M, Koike T et al. Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab. *Blood* 2010; 115(13): 2723–2724. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-11-247056>>.

**MUDr. Thomas Karvunidis, Ph.D.**

✉ karvunidist@fnpzen.cz

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň  
[www.fnpzen.cz](http://www.fnpzen.cz)

Doručeno do redakce 14. 9. 2018

Přijato po recenzi 28. 1. 2019

# Úloha paliativní medicíny u akutních stavů

Ondřej Kopecký<sup>1,2</sup>, Kateřina Rusinová<sup>1,2</sup>, Michal Kouba<sup>1,3</sup>, Iva Macová<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Centrum podpůrné a paliativní péče VFN v Praze

<sup>2</sup>Klinika anesteziologie a resuscitace 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup>Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

<sup>4</sup>Radiologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

## Souhrn

Zatímco terminální paliativní péče se soustředí především na management symptomů bezprostředního umírání, časná paliativní péče poskytuje příležitost pacientovi a jeho blízkým dobré se orientovat v trajektorii onemocnění, získat podporu pro vyrovnání se s diagnózou, zvýšit kvalitu rozhodování mezi alternativami postupu tak, aby zvolené postupy odpovídaly hodnotám a preferencím pacienta. Důraz se klade na realistická očekávání výsledku léčby i včasné anticipaci dalšího vývoje. Článek se zaměřuje na přehled evidence o efektu paliativní a podpůrné intervence, porovnává různé používané spouštěcí mechanizmy pro konzilium paliatra a věnuje se obsahu práce paliativního týmu. Je popsáno založení a integrace konzilárního paliativního týmu v terciární nemocnici. Na ilustrativní kazuistice je vysvětlen průběh rozhovoru o cílech léčby a dopad na plán další péče. Paliativní péče je obecně uznávaným a doporučovaným standardem kvality péče o pacienty se závažným onemocněním a v České republice je třeba rozšířit její dostupnost pro pacienty hospitalizované ve zdravotnických zařízeních akutní péče.

**Klíčová slova:** cíl léčby – limitace léčby – paliativní medicína – preference pacienta – symptomy

## The role of palliative care in acute care setting

### Summary

While terminal palliative care focuses primarily on the management of symptoms of immediate dying, early palliative care provides an opportunity for the patient and his loved ones to understand the trajectory of the illness, to receive support for coping with the diagnosis, increase the quality of decision-making to match the patient's values and preferences. The emphasis is on realistic expectations of the outcome of treatment and timely anticipation of further disease course. The paper focuses on an overview of the evidence of palliative and supportive interventions, comparing the different trigger mechanisms for palliative intervention and presents the content of the intervention of the palliative team. The establishment and integration of the consultative palliative team in the tertiary hospital is described. An illustrative care report describes the goals of care conversation and its impact on advance care planning. Palliative care is widely accepted and recommended standard of high quality care for seriously ill patients. In the Czech Republic, it is necessary to extend its availability for patients hospitalized in acute care setting.

**Key words:** goals of care – palliative care – patient preferences – symptoms – treatment limitations

### Motto:

Největším mýtem o paliativní péči je, že „paliativní“ znamená „terminální“.

### Úvod

Paliativní medicína je specializovaný obor pečující o pacienty se závažným onemocněním. Prokazatelně zlepšuje kvalitu života prostřednictvím symptomatické léčby, léčby bolesti a úlevy od stresu a zátěže spojených se závažnou diagnózou. Je indikovaná současně s kurativní léčbou v kterémkoliv věku nebo fázi onemocnění [1].

### Časná a terminální paliativní péče jako dva odlišné koncepty

Zatímco terminální paliativní péče se soustředí především na management symptomů bezprostředního umírání, časná paliativní péče poskytuje příležitost pacientovi a jeho blízkým se dobré orientovat v trajektorii onemocnění, získat podporu pro vyrovnání se s diagnózou [2], zvýšit kvalitu rozhodování mezi alternativami postupu tak, aby odpovídaly hodnotám a preferencím pacienta, dále mít realistická očekávání výsledku léčby, včas anticipovat další vývoj tak, aby se na něj pacient i rodina mohli dobrě připravit (schéma 1) [3].

Tento článek se zaměřuje na přehled evidence o efektu paliativní a podpůrné intervence, a to zejména v prostředí akutní nemocniční péče. Představí praktické zkušenosti s integrací paliativního přístupu společného konziliárního týmu VFN v Praze a Ústavu hematologie a krevní transfuze. Na kazuistice bude vysvětlen pojem „cíl léčby“, který představuje průsečík mezi medicínskými alternativami postupu a hodnotami a preferencemi pacienta.

## Evidence

Tradičně citovanou oporou o prospěšnosti paliativní péče je studie J. Temelové prokazující zlepšení kvality života, ale i prodloužení jeho délky u pacientů s pokročilým nemalobuněčným plciálním nádorem, kteří v ambulantní péči navštěvovali kromě onkologa také paliatéra [4].

### Vybrané přínosy paliativní péče:

- zkrácení pobytu na JIP, zkrácení hospitalizace
- nižší frekvence neplánovaných rehospitalizací
- snížení stresu a zvýšení spokojenosti s péčí
- zvýšení spokojenosti s rozhodovacím procesem
- menší četnost nepříenosných invazivních postupů (např. další chemoterapie nebo operace)
- finanční úspora
- lepší vyrovnaní se rodiny se situací, případně nekomplikované truchlení

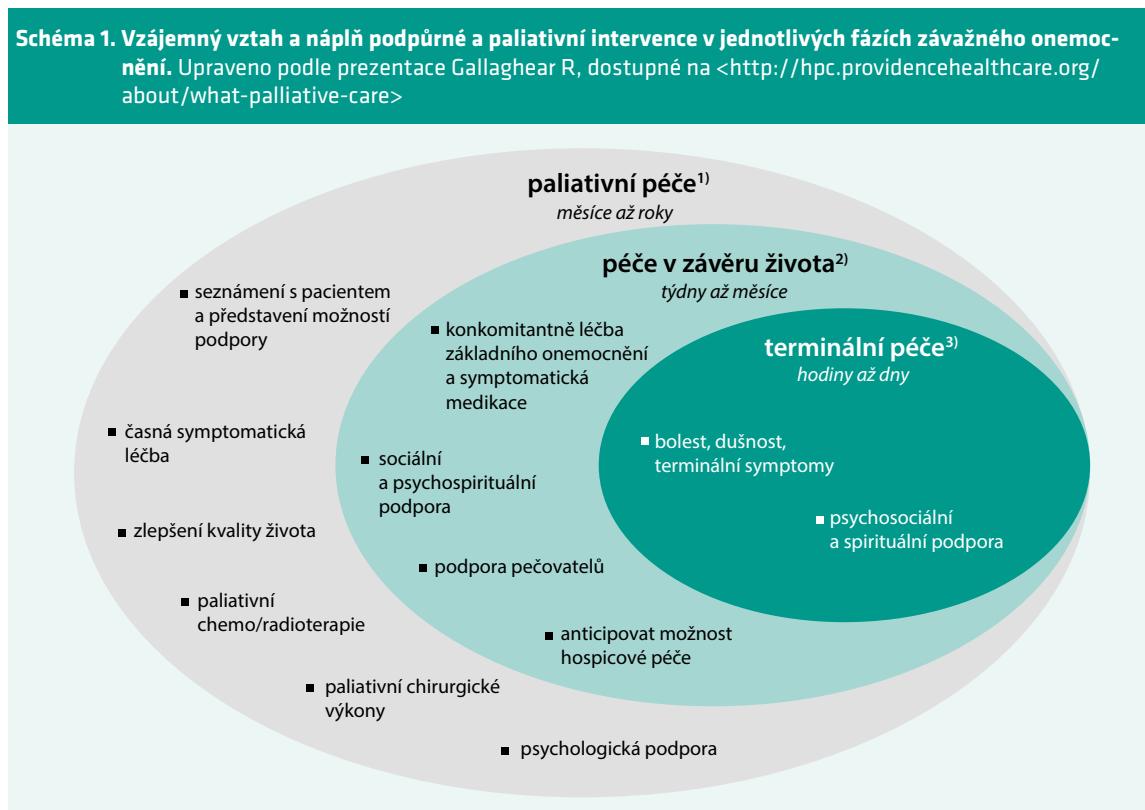
- lepší léčba symptomů
- častější odeslání k specializované paliativní a hospicové péči

Metaanalýza 43 studií (12 731 ambulantních i hospitalizovaných pacientů s rozmanitými diagnózami) prokazuje lepší kvalitu života a nižší symptomovou zátěž, častěji vyjádřená dříve vyslovená přání, větší spokojenosť pacientů i pečujících osob, nižší potřebu zdravotní péče; vliv na délku přežití nebyl prokázán [5].

Narůstá ale také evidence o prospěšnosti paliativní intervence v akutních stavech, a to nejčastěji u následujících skupin pacientů:

- U pacientů v prostředí intenzivní péče, v němž bývá hlavním tématem intenzita péče přiměřená pacientovým hodnotám. Prostřednictvím přizvaných paliatrů (consultative model) nebo paliativními intervencemi intenzivistů samotných (integrative model) bývá nejčastěji dle studií dosaženo zkrácení pobytu na JIP a v nemocnici, v některých studiích zvýšení spokojenosti s péčí, mortalita bývá nezměněna nebo snížena [6].
- U pacientů s chronickým pokročilým onemocněním majícím za následek akutní dekompenzaci, které vyžadují např. opakování akutní hospitalizace (např. pro dušnost u CHOPN [7] nebo u srdečního selhání [8,9]) nebo pro bolesti u generalizované malignity [10]).

**Schéma 1. Vzájemný vztah a náplň podpůrné a paliativní intervence v jednotlivých fázích závažného onemocnění.** Upraveno podle prezentace Gallaghe R, dostupné na <<http://hpc.providencehealthcare.org/about/what-palliative-care>>



<sup>1)</sup> časná podpůrná a paliativní péče od okamžiku diagnózy (měsíce až roky)

<sup>2)</sup> péče v závěru života (týdny až měsíce)

<sup>3)</sup> terminální péče u bezprostředně umírajících pacientů (hodiny až dny)

Hospitalizace po překonání krize umožnuje anticipovat další vývoj onemocnění a ve spolupráci pacienta, primárního ošetřujícího týmu, paliativního týmu a blízkých pacienta připravit plán pro zhoršení, který odpovídá hodnotám a preferencím pacienta. Pro hospitalizované pacienty s generalizovanou malignitou tento přístup snižuje počet dalších rehospitalizací, snižuje četnost podávané chemoterapie a prováděných chirurgických zákroků a zvyšuje počet odeslání k hospicové péči [11,12]. Efektivně může paliativní potřeby rozpoznat i naplnit i speciálně školený záchranář nebo intenzivista, přestože je pod časovým a emočním tlakem [13].

### Spouštěcí mechanizmy pro integraci paliativní péče

Spouštěcím pro přizvání paliativního týmu k řešení akutních stavů v nemocnici může být klinická rozvaha ošetřujícího lékaře nebo splnění definovaných podmínek – automatických spouštěčů. Mezi odborníky převládá názor, že je vhodné kombinovat oba přístupy – automatické spouštěče s klinickou rozvahou primárního týmu [14]. Automatické spouštěče mohou mít formu detailního výčtu klinických známek, charakteristik onemocnění a trajektorie pacienta, ale i zcela jednoduchou formu „surprise question“.

#### Automatické spouštěče paliativního konzilia na interní JIP ve studii IMPACT. Upraveno podle [4]:

- příjem na JIP po předchozím pobytu v nemocnici delším než 10 dní
- věk nad 80 let s 2 a více život ohrožujícími nemocemi
- malignita IV. stadia
- stav po srdeční zástavě
- nitrolební krvácení vyžadující umělou plicní ventilaci

Výhodou používání automatických spouštěčů bývá dle studií vesměs větší počet referovaných pacientů [11,15]. Z velké retrospektivní analýzy příjmů na JIP v USA (385 000 příjmů) vyplynula potřeba paliativní péče pro 14 % pacientů, kteří splnili alespoň jeden spouštěč – tab uvádí spouštěče užívané na interních JIP [16].

Automatické spouštěče by mohly vhodně doplnit systém závislý na rozhodnutí ošetřujícího lékaře tím, že sejmou z primárního týmu pocit nepatřičnosti volat paliativní konziliáre zvláště v nemocnicích, ve kterých paliativní týmy nemají tradici. Podmínkou je dostupnost týmu a jeho dostatečná kapacita. Přehled některých nástrojů, které mohou být používány ke screeningu potřeby paliativní péče a využity jako automatický spouštěč, shrnuje tab.

### Obsah intervence paliativního týmu

Paliativní intervence byla testována ve většině studií v rozsahu jednohodinového setkání s paliatrem 1krát měsíčně [4,10]. V rámci úvodních setkání je hlavním cílem management symptomové zátěže, psychosociální problematika a spirituální podpora. Dalším důležitým bodem je ověření porozumění diagnóze a kon-

textu onemocnění. Po zvládnutí těchto aspektů je zapotřebí se zaměřit na společné stanovení cílů léčby, ev. sestavit dříve vyslovené přání.

### Bariéry v indikaci podpůrné a paliativní péče

Častou překážkou indikování konzultace paliativního týmu bývají obavy ze sdělování prognostických informací souvisejících s přesvědčením, že tyto informace mohou pacientům „vzít naději“. Vůbec nejtypičtější bariéra je uvedena v mottu článku: *paliativní* znamená *terminální*. Jinými slovy: dokud není pacient ve stavu posouzeném jako „terminální“, není paliativní péče indikována. Je ale prokázáno, že pacienti, kteří nedostanou relevantní a dostatečné informace od ošetřujícího lékaře, hledají tyto informace, např. na internetu [17]. Dále víme, že naprostá většina pacientů si přeje mít představu o prognóze svého onemocnění, i když je nepríznivá [5]; a diskuse o preferencích pacienta v kontextu závěru života zvyšuje šanci na tzv. „goals concordant treatment“, tedy na takovou intenzitu léčby, která je v souladu s přání a preferencemi pacienta. Pacienti, kteří mají adekvátní představu o vývoji svého onemocnění, vykazují paradoxně lepší kvalitu života, méně úzkostních a depresivních symptomů a stejně nebo delší přežití [2].

### Komunikace o cíli léčby – nejčastější náplň konzilia paliativního týmu

Komunikace cílů léčby (goals of care) je základem ke stanovení adekvátního léčebného postupu v kontextu po-kročilého závažného onemocnění [8,18–20]. V konkrétní

**Tab. Nástroje použitelné jako automatické spouštěče paliativní péče**

<b>surprise question</b>	„Byl bych překvapen, kdyby můj pacient zemřel v následujícím roce/půlroce?“ Negativní odpověď na tuto otázkou pomáhá uvědomit si pravděpodobné krátké přežití pacienta a vhodnost plánovat komplexní péči o pacienta s krátkou prognózou. Odpověď „ne“ je spojena se 7krát vyšší mortalitou v následujícím roce [5].
<b>ESAS</b>	Edmonton Symptom Assessment System je rutinně užívaný dotazník hodnotící 10 hlavních symptomů na škále od 0 do 10. Pro screening bylo stanoveno kritérium $\geq 3$ symptomy hodnoceny nejméně 7/10. Taktéž symptomatičtí pacienti byli rutinně dále vyšetřováni a dostalo se jim psychologické nebo specializované paliativní péče [3].
<b>SPICT</b>	Supportive & Palliative Care Indicators Tool je jednoduchý jednostránkový nástroj shrnující obecné a pro typ onemocnění specifické známky, z nichž je zřejmé, že dochází k progresivnímu zhoršování stavu. Nástroj SPICT poté doporučuje důraz na komunikaci, plánování, optimalizaci farmakoterapie a zvážení indikace paliativa.
<b>opakování akutní hospitalizace pacienta s malignitou IV. stupně</b>	Je-li u opakováně hospitalizovaných pacientů s generalizovanou malignitou zahájena paliativní intervence, vede k snížení počtu dalších hospitalizací, častěji odeslání do hospice [2] a lepšímu porozumění prognóze [6].

klinické situaci bývá možné uplatnit více různých, někdy i protichůdných léčebných postupů. Právní i etické normy přiznávají pacientovi právo rozhodnout se pro konkrétní alternativu, ideálně v rámci konceptu informovaného konsensu.

Tento koncept byl bohužel často nahrazen mechanickým vyžádáním souhlasu s konkrétním postupem, případně s podáním informace o možných komplikacích nebo výčtem alternativních postupů.

Hodnotový systém pacientů a jejich preference jsou ovšem mnohem lépe vystíženy očekávaným cílovým stavem dosažitelným léčbou (schéma 2.1). Komunikace lékaře a pacienta tak znamená hledání shody na preferovaném cíli, kterému se přizpůsobuje volba konkrétních terapeutických metod (schéma 2.2). Pacient tak s asistenční odborníkem formuluje své preference a cíle, lékař nabízí konkrétní postupy, jimiž lze těchto cílů dosáhnout.

### Ilustrativní kazuistika

Pacientka (67 let) s generalizovaným karcinomem plíc prodělala jednostrannou pulmonektomii jako neradikální výkon, tumor zasahoval do okraje resekátu, druhostanná plíce byla zasažena vícečetným metastatickým postižením, specifická onkologická terapie byla ukončena.

Při tráchnicích změnách mediastina s defigurací tracheo-bronchiálního stromu u pacientky progredovala dušnost, která byla symptomicky řešena implantací tracheálního stentu.

Během pobytu na standardním oddělení došlo k zá stavě dechu a zahájení kardiopulmonální resuscitace. Během 24 hod byla pacientka bez neurologického deficitu odpojena od dýchacího přístroje. Příčinou zástavy

oběhu byla obturace stentu sputem a sufokace s hypoxií. V rámci komplexní péče byl k případu konziliárně přivolán i paliativní tým.

V rozhovoru paliatra s pacientkou bylo nejprve ověřeno porozumění onemocnění a očekávání od dosavadní léčby: „Mám zbytek nádoru, ale vlastně nevěřím, že se uzdravím.“ Současně byly formulovány cíle léčby z pohledu pacientky: „Zvládnout základní sebeobsluhu, možnost komunikovat verbálně se svými blízkými, při očekávané krátké době života uspořádat svatbu s dosavadním životním partnerem, nepodstupovat žádné invazivní výkony, ani opakovanou bronchoskopii“, a také její obavy: „Nebojím se smrti, ale toho, že se budu dusit a že budu mít bolesti.“

Ze širokého spektra léčebných možností v dané klinické situaci (reimplantace stentů, tracheostomie, opakovaná kardiopulmonální resuscitace (KPR), dlouhodobá umělá plicní ventilace, umělá výživa atd) pak byla terapeutická nabídka omezena pouze na metody vedoucí k dosažení stanovených cílů, tj. monitorace s možností odsávání z dýchacích cest jako prevence obturace stentu do uspořádání svatby, adekvátní analgezie při symptomové zátěži, zejména dušnosti, a poskytnutí paliativní sedace.

V kontextu komunikace o adekvátních terapeutických metodách bylo logickým následným krokem společné stanovení limitace péče v podobě DNR (Do Not Resuscitate), nepřipojovat k orgánové přístrojové podpoře, neopakovat bronchoskopie, nezahajovat umělou výživu.

Pacientka strávila závěr života ve zdravotnickém zařízení, vděčná za respekt personálu ke stanoveným cílům a postupům. Za 48 hod po iniciálním rozhovoru s paliatrem proběhl svatební obřad, při opakované dušnosti

**Schéma 2. Vzájemný vztah mezi terapeutickými alternativami (schéma 2.1) a preferencemi pacienta (schéma 2.2)**

**Schéma 2.1. Terapeutické alternativy**

terapeutické možnosti		lékař → pacient			
umělá výživa	experimentální léčba	paliativní chemoterapie	tracheostomie	resuscitace	paliativní sedace
přístrojová podpora	paliativní chirurgický výkon	hospitalizace	(domácí) hospicová péče	terapeutický pokus	....

**Schéma 2.2. Preference pacienta**

cíle léčby/goals of care		pacient → lékař			
prodloužení života za jakoukoliv cenu	prodloužení života s preferovanou kvalitou	dosažení osobního cíle	kvalita života	vyzkoušení všech léčebných možností	zmírnění obtíží
udržení tělesné integrity	možnost verbální komunikace	pobyt doma	možnost právních úkonů	specifické nemedicínské potřeby	....

pro obturaci stentu granulační tkání byla poskytována paliativní sedace s pauzami pro možnost komunikace s blízkými. Pacientka zemřela v paliativní sedaci 5. den po KPR.

**Schéma 3** ukazuje model sdíleného rozhodování (shared decision making) (**schéma 3.1**) a výběru přiměřených terapeutických postupů (**schéma 3.2**), ostatní terapeutické postupy pak nejsou indikovány, protože nevedou k dosažení stanoveného léčebného cíle.

### Alternativy postupu

Průběh zdravotní péče při zásadním zhorení zdravotního stavu, v němž pacient není schopen podílet se na stanovení adekvátního léčebného postupu, lze anticipovat a kodifikovat pomocí dříve vysloveného přání.

V akutních a zejména život ohrožujících stavech je ovšem tento nástroj často nedostupný nebo jeho formulace nejednoznačná. V různých zdravotních systémech se hledá optimální cesta, jak zajistit pacientům léčbu v souladu s jejich dříve vyslovenými preferencemi (goals concordant treatment) [21].

V některých zemích existují registry dříve vyslovených přání (např. některé státy USA nebo v Itálii na komunální úrovni), další možností je příloha dříve vysloveného přání s přehledným schematickým zobrazením postupu v emergentní situaci (např. některé regionální aktivity v SRN).

Hlavním nástrojem pro stanovení budoucí léčby ovšem zůstává konsenzus lékaře a pacienta o preferovaných léčebných cílech a jím přiměřených terapeutických postupech.

### Praktické zkušenosti s integrací paliativní péče

Ve VFN Praha a ÚHKT Praha se paliativní medicína jako samostatné specializované pracoviště rozvíjí od roku 2015.

#### 1. etapa – prospektivní observační studie ODDICUS

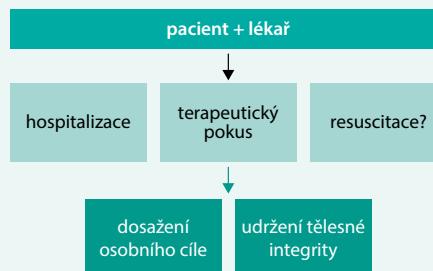
Ve VFN Praha a ÚHKT Praha byl proveden rozsáhlý výzkumný projekt, který mapoval okolnosti, rozhodovací procesy a kvalitu života v zařízení univerzitního typu na zhruba 950 pacientech během poslední hospitalizace. Výsledky studie ukázaly široce rozšířenou, avšak velmi variabilní praxi limitace léčby u pacientů s předpokládanou krátkou dobou dožití (maximálně v řádu měsíců). Současně také ukázaly, že tato rozhodnutí jsou pouze v malém množství případů adekvátně sdílena a spolurozhodována samotními pacienty. Častým problémem je nedostatečná a v některých případech nejednotná komunikace s pacientem a jeho blízkými v otázce vývoje onemocnění a zejména v problematice stanovení cíle léčby.

#### 2. etapa – založení Centra podpůrné a paliativní péče

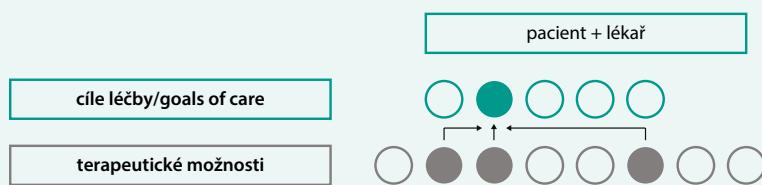
Centrum podpůrné a paliativní péče bylo založeno s podporou Nadačního fondu Avast v roce 2017. Multidisciplinární tým je veden 2 lékaři paliatry, má k dispozici další 3 lékaře na částečný úvazek, 2 psychology, sociálního pracovníka a 3 sestry. Tým spolupracuje s nemocničními kaplany a do činnosti jsou zapojeni i dobrovolníci.

**Schéma 3. Sdílené rozhodování o terapeutickém postupu** (**schéma 3.1**), a **výběr přiměřených terapeutických postupů** (**schéma 3.2**), který zohledňuje vůli pacienta

**Schéma 3.1. Sdílené rozhodování o terapeutickém postupu**



**Schéma 3.2. Výběr přiměřených terapeutických postupů**



Za 1. rok bylo provedeno téměř 1 000 konzilií na řadě pracovišť VFN Praha včetně ÚHKT Praha. Někteří pacienti jsou referováni až po ukončení specifické protinádorové léčby nebo v kontextu terminálního stavu, ale postupně i díky edukační činnosti Centra se setkáváme s pacienty v časnějších fázích onemocnění, u nichž je prospěch z integrace paliativního přístupu jistě významnější.

Část konzilií je iniciována přímo rodinami pacientů, kteří si informace o přínosu paliativní péče najdou na internetu ([www.paliace.cz](http://www.paliace.cz)) na facebooku ([www.facebook.com/paliace](http://www.facebook.com/paliace)), a kontaktují nás přímo. Řada konzultací se týká sestavení dříve vysloveného přání.

Standardem konzilia paliatra je koordinace multidisciplinární medicínské rozvahy, strukturovaný rozhovor o diagnóze, prognóze, preferencích a hodnotách pacienta, nastavení realistického cíle léčby ve spolupráci s ošetřujícím lékařem, podpora blízkých, zajištění dostupnosti psychologické a sociální intervence a návaznosti péče a koordinace odborníků dalších oborů. Konzilium probíhá (alespoň částečně) v přítomnosti ošetřujícího lékaře.

Délka konzilia je 60 min, pacient je konzultován paliativním týmem v průměru 2,5krát za hospitalizaci. Problematika, která je během konzilií řešena: nejčastěji se jedná o orientaci pacienta v nemocnici, společnou rozvahu o plánu péče a realistickém cíli léčby zahrnující jak konzultaci s ošetřujícím lékařem, tak zohledňující hodnoty a preference pacienta, a dále podporu a informace rodinným příslušníkům pacienta. Psychologická podpora a management obtížné komunikace nebo diskrepantního očekávání výsledků léčby jsou další časté důvody konzultace paliativního týmu.

### 3. etapa – směřování další spolupráce

Dosavadní spolupráce je zaměřena zejména na dobrou a otevřenou komunikaci mezi ošetřujícími lékaři, pacientem a jeho rodinou a paliativním týmem. Osvědčuje se forma podpůrného rozhovoru v přítomnosti ošetřujícího lékaře, díky intervenci paliatra se daří explorovat více a zřetelněji očekávání a obavy pacienta, a také jeho hodnotový systém. Spolu s nastavením dobré symptomatické léčby se tak otevírá možnost významnějšího začlenění pacienta do rozhodování o smysluplném cíli léčby.

V budoucnu bychom chtěli na tomto základě pokračovat a soustředit se na dosažení tzv. goals-concordant treatment, tedy individualizovaného nastavení cíle léčby, který odpovídá hodnotám a preferencím pacienta. Pro některé pacienty může být cílem maximální možné prodloužení délky života i za cenu vysoké symptomové zátěže, pro jiné pacienty může být optimální dostávat takovou léčbu, která jim umožní co nelepší kvalitu života i za cenu toho, že jeho délka nebude maximálně prodloužena.

### Zaměření intervence od časné podpory k terminální péci:

- management symptomů
- psychosociální problematika, adaptace na diagnózu
- spirituální podpora
- porozumění trajektorii onemocnění

- plán pro zhoršení respektující hodnoty a preference pacienta
- formulace adekvátních a realistických cílů léčby včetně ev. limitace terapie
- dříve vyslovené přání

### Závěr

Paliativní péče je obecně uznávaným a doporučovaným standardem kvality péče o pacienty se závažným onemocněním, její přínos je prokázán řadou randomizovaných studií a v řadě nemocnic je pro pacienty dostupná. V roce 2017 byla zahájena činnost Centra podpůrné a paliativní péče ve VFN a v ÚHKT v Praze. Konzultace paliatra/paliativního týmu se připojuje k rozvaze ošetřujícího týmu a zaměřuje se na zlepšení kvality života pacienta a management symptomů onemocnění, a dále na psychologickou a sociální podporu pacienta a jeho blízkých. Závěrem je třeba zdůraznit, že v České republice by se měla dále rozšiřovat dostupnost časné paliativní intervence pro pacienty hospitalizované ve zdravotnických zařízeních akutní péče.

### Literatura

1. CAPC Definition of Palliative Care. Dostupné z WWW: <<https://www.capc.org/about/palliative-care/>>.
2. Greer JA, Jacobs JM, El-Jawahri A et al. Role of Patient Coping Strategies in Understanding the Effects of Early Palliative Care on Quality of Life and Mood. *J Clin Oncol* 2018; 36(1):53–60. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7221>>.
3. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(13): 1438–1445. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.58.6362>>.
4. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 733–742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1000678>>.
5. Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D et al. Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(20): 2104–2114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.16840>>.
6. Aslakson R, Cheng J, Vollenweider D et al. Evidence-based palliative care in the intensive care unit: a systematic review of interventions. *J Palliat Med* 2014; 17(2): 219–235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2013.0409>>.
7. Shin J, Temel J. Integrating palliative care: when and how? *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19(4): 344–349. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e31828620e76>>.
8. El-Jawahri A, Paasche-Orlow MK, Matlock D et al. Randomized, Controlled Trial of an Advance Care Planning Video Decision Support Tool for Patients With Advanced Heart Failure. *Circulation* 2016; 134(1): 52–60. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021937>>.
9. Byram EK. Upstream palliative care for the patient with a left ventricular assist device as destination therapy. *Dimens Crit Care Nurs* 2012; 31(1): 18–24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/DCC.0b013e31823a537c>>.
10. El-Jawahri A, Jackson VA, Greer JA et al. Effect of early integrated palliative care on family caregivers (FC) outcomes for patients with gastrointestinal and lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(26 Suppl): 234–234. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.34.26\\_suppl.234](http://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.34.26_suppl.234)>.
11. Adelson K, Paris J, Horton JR et al. Standardized Criteria for Palliative Care Consultation on a Solid Tumor Oncology Service Reduces

- Downstream Health Care Use. J Oncol Pract 2017; 13(5): e431-e440. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JOP.2016.016808>>.
12. De Palma R, Fortuna D, Hegarty SE et al. Effectiveness of palliative care services: A population-based study of end-of-life care for cancer patients. Palliat Med 2018; 32(8):1344–1352. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0269216318778729>>.
13. Nelson JE, Mathews KS, Weissman DE et al. Integration of palliative care in the context of rapid response: a report from the Improving Palliative Care in the ICU advisory board. Chest 2015; 147(2): 560–569. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0993>>.
14. Hui D, Mori M, Meng YC et al. Automatic referral to standardize palliative care access: an international Delphi survey. Support Care Cancer 2018; 26(1): 175–180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-017-3830-5>>.
15. Hui D, Titus A, Curtis T et al. Implementation of the Edmonton Symptom Assessment System for Symptom Distress Screening at a Community Cancer Center: A Pilot Program. Oncologist 2017; 22(8): 995–1001. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0500>>.
16. Hua MS, Li G, Blidnerman CD et al. Estimates of the need for palliative care consultation across united states intensive care units using a trigger-based model. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189(4): 428–436. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201307-1229OC>>.
17. Alston CL, Paget GC, Halvorson B et al. Communicating with patients on health care evidence. Discussion Paper 2012; Dostupné z WWW: <<https://nam.edu/wp-content/uploads/2015/06/VSRT-Evidence.pdf>>.
18. Bischoff K, O'Riordan DL, Marks AK et al. Care Planning for Inpatients Referred for Palliative Care Consultation. JAMA Intern Med 2018; 178(1): 48–54. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamaintermmed.2017.6313>>. Erratum in Error in Abstract. [JAMA Intern Med. 2018].
19. Denvir MA, Murray SA, Boyd KJ. Future care planning: a first step to palliative care for all patients with advanced heart disease. Heart 2015; 101(13): 1002–1007. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306724>>.
20. Grimaldo DA, Wiener-Kronish JP, Jurson T et al. A randomized, controlled trial of advanced care planning discussions during preoperative evaluations. Anesthesiology 2001; 95(1): 43–50; discussion 5A.
21. Turnbull AE, Sahetya SK, Colantuoni E et al. Inter-rater agreement of intensivists evaluating the goal-concordance of preference-sensitive ICU interventions. J Pain Symptom Manage 2018; 56(3): 406–413.e3. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsympman.2018.06.003>>.

**MUDr. Kateřina Rusinová, Ph.D.**

✉ [katerina.rusinova@lf1.cuni.cz](mailto:katerina.rusinova@lf1.cuni.cz)

Centrum podpůrné a paliativní péče a Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

[www.paliace.cz](http://www.paliace.cz)

Doručeno do redakce 30. 6. 2018

Přijato po recenzi 28. 1. 2019

## K životnímu jubileu prof. MUDr. Heleny Tlaskalové Hogenové, DrSc.



V historii přírodních věd bývají 60. léta 20. století označována za „druhý zlatý věk imunologie“. K celosvětovému rozvoji a uznání svébytnosti imunologie mimořádně přispěla i „pražská imunologická škola“, jejímž nejvýraznějším představitelem byl prof. Jaroslav Šterzl. Součástí této „národní“ školy se stala i naše oslavenkyně. Po ukončení studia na Fakultě všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v roce 1962 nastoupila na umístěnku, jak bylo v této době obvyklé, do nemocnice v Ústí nad Labem. Pracovala tam 2 roky jako sekundární lékařka na interním oddělení. Po úspěšném konkurzu na Oddělení imunologie Mikrobiologického ústavu (tehdy) Československé akademie věd se stala interní aspirantkou. Široce vzdělaná, energická, skromná, s bezprostředním a stimulujícím vztahem k spolupracovníkům obohatila jedinečnou atmosféru v celém kolektivu tehdejších členů oddělení. Ač jsme s Helenkou sdíleli stejného školitele prof. Šterzla, náš kontakt nemohl být tak úzký, každodenní a osobní vzhledem ke geografické vzdálenosti našich pracovišť, jednoho na alabamské a druhého na brněnské univerzitě. Přesto jsme však měli mnoho příležitostí sledovat její vynikající pracovní úspěchy a obdivovat se dosaženým výsledkům. Bylo zřejmé, že, použijeme-li výraziva našeho učitele, prof. Johna, „v milovala se do imunologie“.

Výzkumné projekty, které iniciovala, pro které získala grantovou podporu od našich, evropských i amerických agentur a k nimž přilákala řadu nadšených spolupracovníků, mají sice charakter základního výzkumu, ale všechny směřují do klinické medicíny, do lékařské praxe. Tenorem její vedecko-výzkumné dráhy je slizniční imunita. Přispěla k objasnění imunopatologických procesů v gastrointestinálním traktu (celiakie a idiopatické střevní záněty). Poznání imunopatogeneze celiakie, včetně účasti složek vrozené imunity, a zhodnocení využitelnosti sérologických testů, s nimiž přišla prof. Helena Tlaskalová se svými spolupracovníky, prohloubilo klinický pohled na tuto chorobu, usměrnilo účelnou farmakoterapii a umožnilo cílené vyhledávání pacientů. Internisté i pediatři ji mají spojenou s problematikou probiotik. Velkou pozornost např. vzbudily práce v kooperaci s dr. Lodinovou Žádníkovou o dynamice tvorby protilátek v sérech a ve stolici dětí po podání probiotických kmenů *Escherichia coli* po narození a důkaz jejich příznivého vlivu na manifestaci alergií po 10–20 letech.

Když v roce 1971 Gustav Nossal zahajoval 1. světový imunologický kongres ve Washingtonu, povzdechnul si:

„Během první zlaté éry imunologie byla tato věda bez ostychu částí lékařské mikrobiologie. Způsobila snad naše pýcha a nadšení z nemikrobiologických úspěchů imunologie, že nejsme v současné době dostatečně upřímní v podpoře přímých následovníků Pasteura, Kocha, Rouxe?“ Jeho výtka se netýkala pražské imunologické školy. Prof. Šterzl přinesl do pojednání imunity zcela nový pohled – závislost imunitního systému na fyziologické mikrobiotě. Vznikla gnotobiologická laboratoř, umožňující experimenty se zvířaty v bezmikrobních podmínkách, které dokazovaly, že mikroorganizmy s vlastnostmi komenzalismu nebo mutualismu přítomné v těle fyziologicky mají zásadní význam pro optimální imunologickou reaktivitu. Helena Tlaskalová byla vtažena do tohoto výzkumného proudu, a jak vidíme dnes po 50 letech, v době explozivního zájmu o „mikrobiom“, v němž je všeobecně přijímáno, že společenstva mikroorganizmů tvoří se svým hostitelem neoddělitelný celek, „superorganismus“, zjevně tento proud významně usměrňovala.

Zaměřuje se na úlohu fyziologické mikrobioty při vývoji imunity, při antiinfekční rezistenci a u autoimunitních, alergických i nádorových chorob. Jak uvádí v jednom ze svých posledních článků určeném pro postgraduální vzdělávání internistů „pro medicínu budoucnosti“ se nyní otevírají nové možnosti ovlivnit složení a funkci mikrobioty i její interakce nejen změnou životního stylu a způsobu stravování, ale i přímo, probiotiky nebo přenosem fekální mikrobioty“.

Paní prof. H. Tlaskalová publikovala své práce s českými i zahraničními spolupracovníky v nejprestižnějších světových časopisech (Proc Nat Acad Sci USA, Immunity, J Immunol, Cellular Molecular Immunology a dalších). Úspěšnost a dopad její vědecké aktivity se obrází ve vysokém citačním indexu (5 937) a H-indexu (40) jejích publikací (přes 300) i počtu vyzvaných přednášek na mezinárodních i národních kongresech a konferencích. Prof. Tlaskalová je rovněž vynikající pedagožka – jako profesorka imunologie na 1. lékařské fakultě a Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy se podílí nejen na pregraduální výuce, ale i na výchově a vzdělávání postgraduálním v doktorských programech. Vytvořila školu, která na jedné straně udržuje kontinuitu oné zmiňované „pražské imunologické školy“, na druhé straně má svou originalitu v akcentování jednoznačných a neodélitelných souvislostí imunity a mikrobů.

Kdybychom měli enumerovat všechny činnosti prof. Tlaskalové v redakčních radách časopisů, ve výborech odborných společností, při organizaci domácích i zahraničních kongresů, při postgraduálním vzdělávání lékařů, angažovanost v pacientských organizacích, nestačili by nám stránky. To platí i o oceněních, které se jí dostalo. Uvedeme pouze, že je členkou Učené spo-

lečnosti České republiky, zahraniční členkou Královské společnosti věd a umění v Göteborgu, čestnou členkou České a Slovenské imunologické společnosti, České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Slovenské lékařské společnosti alergologie a klinické imunologie, nositelkou zlaté medaile Univerzity Karlovy. Za přínos mikro-

biologii obdržela Patočkovu medaili Československé mikrobiologické společnosti, za přínos imunologii byla oceněna klasickým Granátovým imunoglobulinem a při svém dnešním výročí „granátovým sekrečním imunoglobulinem A“.

*Vážená paní profesorko, milá Helenko, vážíme si Tvého přátelství. Jsme přesvědčeni, že vyjadřujeme pocit i Tvých spolu-pracovníků a žáků, když řekneme, že spolupráce s Tebou přináší radost, povzbuzení a inspiraci. Přáli bychom si, aby Ti svědění bádat trvalo a aby Tě Tvůj úsměv neopouštěl.*

**prof. MUDr. Jindřich Lokaj, CSc.**

**✉ jlokaj@med.muni.cz**

Masarykova univerzita v Brně

**www.med.muni.cz**

*Doručeno do redakce 7. 5. 2019*

**prof. MUDr. Jiri Mestecky, CSc.**

**✉ mestecky@uab.edu**

University of Alabama at Birmingham, USA

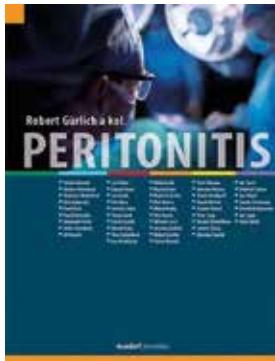
**www.uab.edu**

# Robert Gürlich a kol. Peritonitis

**Maxdorf: Praha 2018. 264 stran. ISBN 978-80-7345-584-2**

Vydavatelství Maxdorf Jessenius vydává ojedinělou monografií s názvem Peritonitidy autorského kolektivu pod edičním vedením prof. MUDr. Roberta Gürlicha, CSc.

Jedná se o monografii, která dosud nebyla v české lékařské literatuře publikována a nepochyběně je velmi kvalitním příspěvkem do současné chirurgické literatury. Kolektiv autorů v ní představuje moderní pohled na diagnostiku, členění a léčbu peritonitid. Monografie je psána moderním způsobem na základě současných poznatků a jednotlivé kapitoly byly svěženy předním českým odborníkům v rámci multidisciplinárního přístupu k léčbě této velmi závažných, často smrtelných onemocnění. Kromě vlastní diagnostiky a léčby, která je hlavním kořením celé publikace, jsou na začátku monografie velmi kvalitně popsány teoretické základy, ať už dané v historickém úvodu nebo v kapitole o anatomii a fyziologii peritonea. Dalším teoretickým podkladem je patofyziologie vzniku peritonitidy se základním dělením peritonitid na primární, neboli spontánní, bakteriální peritonitidu, sekundární a terciální peritonitidu. Kniha se věnuje základním příčinám jednotlivých peritonitid a kromě nejčastěji se vyskytující peritonitidy sekundární, jsou v diferenciální diagnostice dobrě vyčleněny i peritonitidy poměrně vzácné, včetně jevu zvaného peritonizmus. Autoři precizně popisují velmi závažné septické komplikace, velmi závažné nitrobřišní komplikace jednotlivých peritonitid často vedoucí k sepsi a multiorgánovému selhání. Vedle klinických a radiodiagnostických prostředků k diagnostice a diferenciální diagnostice jednotlivých peritonitid je dobré popsána i laboratorní diagnostika peritonitid společně s některými novými markery peritonitid, které sahají především do oblasti informatorních cytokinů. Autori se zmiňují rovněž, což je velmi významné, o poruchách hemokoagulace. Zevrubně je rovněž diskutována otázka imunitního systému u peritonitidy a mikrobiologický obraz jednotlivých peritonitid. Velmi zásadní kapitolou je rovněž kapitola o léčbě peritonitidy i multidisciplinárního pří-



stupu k ní, přičemž úhelnými kameny jsou léčba chirurgická, antimikrobiální – antibiotická a léčba v oblasti intenzivní péče. Zmiňována je současná strategie léčby peritonitid vzhledem k celkovému stavu nemocného, při níž je důležitým faktorem i tzv. damage control surgery, jedná se o podobný přístup, jaký se užívá u polytraumatizovaného nemocného. Oblast antibiotické léčby je velmi kvalitně zpracována, přičemž je zdůrazněn především význam iniciálního přístupu k volbě antibiotik, tj. vysoké dávky širokospektrálních antibiotik, především v kombinaci s intervenční, ať už radiologickou nebo chirurgickou léčbou, tzv. Tarragonská strategie účelné antibiotické léčby. V závěrečné části jsou popsány nejčastější chirurgické příčiny peritonitid s diferenciálně diagnostickými úvahami a současnými principy chirurgické léčby.

Souhrnem lze konstatovat, že se jedná o zdařilé dílo kolektivu autorů pod vedením prof. MUDr. Roberta Gürlicha, CSc., které bude nepochybně patřit nejen do chirurgických knihoven, ale vzhledem k multidisciplinárnímu přístupu, tato kniha osloví i lékaře ostatních oborů, jako jsou mikrobiologové, intenzivisté, anestezioflogové, radiodiagnostici a další.

Knihu bych rád doporučil nejen pro postgraduální studium, ale je velmi vhodná i pro pregraduální studenty medicíny a zejména pro lékaře v přípravě na chirurgickou atestaci.

Blahopřejí autorům k sepsání takto důležitého a medicínsky závažného díla, ojedinělého v české lékařské literatuře.

**prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.**

**✉ treska@fnplzen.cz**

Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň

**www.fnplzen.cz**

Doručeno do redakce 27. 3. 2019

# Pavel Dostál a kol. Základy umělé plicní ventilace

**4. rozšíření vydání. Maxdorf: Praha 2018. 437 stran. ISBN 978-80-7345-562-0**

V roce 2018 vyšla v nakladatelství Jessenius Maxdorf v edici Intenzivní medicína počtvrté v průběhu 14 let kniha Základy umělé plicní ventilace doc. MUDr. Pavla Dostála, Ph.D., MBA, a kolektivu. To, že se jedná o 4. (opět významně doplněné a inovované) vydání svědčí samo o sobě o výjimečné kvalitě díla a potřebnosti tématu především pro postgraduální výuku a klinickou praxi.

Kniha v pevné vazbě má 437 stran a spolu s obsažným textem rozděleným do 16 kapitol a mnoha podkapitol obsahuje desítky přehledných tabulek a kvalitních obrázků, které didakticky ilustrují předkládané dílo. Osvědčený koncept knihy zůstává ve většině parametrů i tentokrát ponechán. Proti 3. vydání však kniha obsahuje další aktualizace a doplnění. Rozšíření naznaly zejména podkapitoly 2.5.2. Plicní poškození v důsledku ventilace pozitivním přetlakem, 5.6.4. Inhalacní terapie, 6.4.10. Sledování synchronie mezi ventilátorem a pacientem, 10.3.3. Provozdušnitelnost plicní tkáně, recruitment, 10.4.1. Protektivní ventilační strategie, 10.4.2. Souhrn doporučení pro konvenční UPV pacientů s ARDS, 11.4.1. Indikace neinvazivní plicní ventilace, 12.7.1. Neinvazivní plicní ventilace (v procesu odvykání od ventilátoru), 15.2.5. Praktické provedení (pronační polohy), 15.2.6. Délka doby pronace, 15.3.10. Skrovací systémy (mimotělní plicní podpory).



Nově se v knize objevují podkapitoly 15.3.11. Organizace poskytování metod plicní podpory a 12.7.2. Vysokoprůtoková nosní oxygenterapie, tato problematika je posléze šířejí rozpracována v nové kapitole 16. Vysokoprůtoková oxygenoterapie.

4. vydání, podobně jako všechna předchozí, velmi pečlivě reflekтуje vývoj v oblasti umělé plicní ventilace v posledních letech. Autoři citují nejdůležitější recentní literaturu, a to včetně titulu z roku 2017.

Přínos publikace pro odbornou anestezio- a intenzivistickou veřejnost České i Slovenské republiky je značný. Nadále platí, že v našem písemnictví nemá publikace doc. Dostála a kol. Základy umělé plicní ventilace obdobu, a že by ji měl mít po ruce každý, kdo se umělou plicní ventilací ať už v celé šíři, nebo jen v méně invazivnějších formách, zabývá.

**prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.**

✉ pavel.sevcik@fno.cz

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF OU a FN Ostrava-Poruba

[www.fno.cz](http://www.fno.cz)

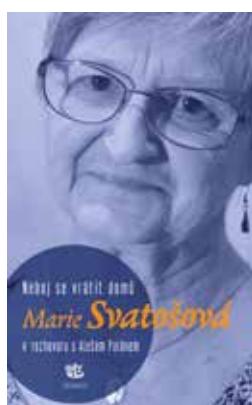
Doručeno do redakce 5. 11. 2018

## Aleš Palán, Marie Svatošová. Neboj se vrátit domů. Marie Svatošová v rozhovoru s Alešem Palánem

**Kalich: Praha 2018. 267 stran. ISBN 978-80-7017-249-0**

Britská lékařka, sociální pracovnice a spisovatelka Cicely Saundersová (1918–2005) je celosvětově a právem považována za zakladatelku moderního hospicového hnutí a propagátorkou paliativní medicíny. Po několikaletém úsilí se jí v roce 1967 podařilo založit a uvést do provozu první „kamený“ hospic sv. Kryštofa v Londýně. Ten se pak stal vzorem pro vznik dalších hospiců nejen v Anglii, ale i v celém ekonomicky vyspělém světě.

Česká lékařka a spisovatelka Marie Svatošové (\*1942) se nepochybně inspirovala (nejen) dílem Cicely Saundersové a už v roce



1993 založila občanské sdružení Ecce homo (Sdružení pro podporu domácí péče o hospicového hnutí), protože se rozhodla vybudovat hospic také u nás. Musela překonat celou řadu nejen organizačních, finančních, ale především mentálních překážek, spočívajících v tehdy všeobecné neznalosti principů hospicové péče a paliativní medicíny. Její vytvalost a odhodlanost však byla v roce 1995 korunována úspěchem, neboť v Červeném Kostelci otevřela první český hospic Anežky České. Ten se stal podobně, jako hospic sv. Kryštofa v Anglii, vzorovým zařízením, podle kterého byly

a jsou budovány další kamenné hospice u nás. Zásluhy M. Svatošové o propagaci hospicového hnutí a paliativních strategií léčby a péče jsou mimořádné. Pro zvýšení informovanosti v této věci napsala M. Svatošová celou řadu knih, určených jak odborné, tak i laické veřejnosti. Marii Svatošovou, stejně jako Cicely Saundersovou, je křestankou, která ve své víře praktikující katoličky nachází inspiraci a podporu pro své aktivity v péči o umírající, jejichž cílem je „naplnit dny životem, nikoliv život dary“. V tomto kontextu neudívuje, že poskytla dlouhý rozhovor spisovateli a novináři Aleši Palánovi, řediteli nakladatelství Kalich, které je orientováno na teologickou a náboženskou literaturu. A právě tento dlouhý rozhovor je obsahem knihy s názvem Neboj se vrátit domů. Čtenář tak může sledovat osobní i profesní život Marie Svatošové i její svědectví o hluboké víře v Boha a svědectví o lidech, kteří ji podporovali. Bylo by škoda, kdyby kniha oslovovala „pouze“ stejně světonázorově smýšlející čtenáře. To proto, že v ní najdeme podrobný popis překážek, který musí analogicky podstoupit každý, kdo se byť třeba z jiných důvodů, rozhodne pro realizaci nových myšlenek a principů do lékařské praxe.

Čas rychle plyne a dnes už má o existenci hospiců v kamenné i mobilní podobě slušnou povědomost i laická veřejnost. Ovšem zejména mladí lékaři, kteří jsou dokonce už i v pregraduální přípravě na povolání seznámování s principy hospicové péče a paliativních strategií, by se měli poučit o tom, že vše, co aktuálně vypadá jako samozřejmost, „nespadlo z nebe samo“. Za „samozřejmosti“ stojí vždy odhadlaný a cílevědomý člověk, který dobře pochopil význam svého úsilí, v daném případě mimořádnou potřebu zlepšit přístup k umírajícím a jejich rodinám a změnit nebo rozšířit soudobý model institucionálního umírání. Marie Svatošová rozhodně přispěla k detabuizaci umírání a smrti a ke zkvalitnění péče o ty, kteří se nacházejí na konci svých životních cest.

**prof. PhDr. et RNDr. Helena Haškovcová, CSc.**

✉ [Helena.Haskovicova@fhs.cuni.cz](mailto:Helena.Haskovicova@fhs.cuni.cz)

Fakulta humanitních studií UK

Doručeno do redakce 18. 12. 2018

## Jiří Knor, Jiří Málek. Farmakoterapie urgentních stavů. Průvodce léčbou život ohrožujících stavů

**3. doplněné a rozšířené vydání. Maxdorf: Praha 2019, 206 stran. ISBN: 978-80-7345-595-8**

Již před 5 lety byla nakladatelstvím Maxdorf v rámci edice Moderní farmakoterapie vydána kniha Farmakoterapie urgentních stavů autorů MUDr. Jiřího Knora, Ph.D., a doc. MUDr. Jiřího Máleka, CSc. Měl jsem možnost, jako jeden z recenzentů, se s ní seznámit ještě v rukopisné podobě před její publikací. Pro svoji srozumitelnost a snadnou orientaci v textu umožňující rychlé dohledání požadované informace bylo nyní vydáno již 3. vydání, doplněné a rozšířené.

Kniha je členěna do 3 hlavních statí pojednávajících o různých cestách podání léčiv a charakteristice nejvýznamnějších lékových skupin využívaných v léčbě urgentních stavů; třetí část se věnuje vybraným neodkladným klinickým situacím a jejich řešení v přednemocniční péči.

V knize oceňuji především přehlednost a aktuálnost prezentovaných informací. Za významné považuji, mimojiné, prezentaci netradičních způsobů aplikace léčiv, jež se nezřídka nepřekrývají s doporučeným užíváním



konkrétních přípravků v platných verzích SPC, ovšem přesto mohou znamenat významný terapeutický přínos pro nemocného. Vedle této oblasti oceňuji i praktičnost, v jejímž duchu je kniha, zejména pak závěrečná kapitola, vedena. Autoři zde prezentují kritické urgentní stavů a jejich řešení s odkazem na osobní zkušenosti dokládané zajímavými kazuistikami.

Ač dílo není počtem stránek rozsáhlé, o to více je vhodné pro rychlou orientaci v dané problematice a osvězení si základních poznatků urgentní medicíny, a lze jej tedy rozhodně doporučit do každé knihovničky, a to nejenom lékaře – intenzivisty.

**MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.**

✉ [slivaj@seznam.cz](mailto:slivaj@seznam.cz)

Ústav farmakologie 3. LF UK. Praha  
[www.lf3.cuni.cz](http://www.lf3.cuni.cz)

Doručeno do redakce 29. 7. 2019



ČESKÁ SPOLEČNOST  
PRO ATEROSKLERÓZU

# 23. kongres o ateroskleróze

**Parkhotel Plzeň**

U Borského parku 31

**5. – 7. prosince 2019**

## **INFORMACE**

[www.athero.cz](http://www.athero.cz)

[www.gsymposition.cz](http://www.gsymposition.cz)



# Vnitřní lékařství

## 65 let ve službách interní medicíny

červen 2019 | ročník 65 | číslo 6

vedoucí odborný redaktor  
prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

zástupci vedoucího odborného redaktora  
prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC, Bratislava  
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC, Plzeň

### redakční rada

- |  |   |
|--|---|
| prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.                | prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.                |
| prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.                | prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., FRCP             |
| prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM | prof. MUDr. Peter Pontuch, CSc.                 |
| prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.                 | prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.                 |
| prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.               | prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.                  |
| prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.               | prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.                |
| prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC        | prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.               |
| prof. MUDr. Petr Husa, CSc.                  | prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA |
| doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc.                 | prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA          |
| prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.           | prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.              |
| prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA          | prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.                    |
| prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP      | prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC         |
| prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.              | prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.                     |
| prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.               | prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.                 |
| prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin   | prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.             |



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha, 2019

[www.vnitrnilekarstvi.eu](http://www.vnitrnilekarstvi.eu)

Časopis Vnitřní lékařství je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR.

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Čechoslovaca | Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical Abstracts | INIS Atomindex  
Vydavatel: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s., Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359 | registrační značka MK ČR E 1202 | ISSN 0042-773X (tisková verze) | ISSN 1801-7592 (on-line verze) | nakladatel: Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, IČ 28298110 | adresa redakce: Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno | odpovědný redaktor: PhDr. Boris Skalka, e-mail: boris.skalka@fa-ma.cz, GSM +420 737 985 593 | technická a jazyková redakce a grafické zpracování Facta Medica, s.r.o. | vychází 12krát ročně | předplatné na ročník (12 čísel bez suplement) činí 1 350 Kč (55 EUR) včetně DPH plus balné a poštovné 150 Kč (12 EUR), členům ČLS JEP nad 30 let věku poskytuje ČS časopis zdarma, pro členy ČLS JEP a SIS SLS do 30 let je on-line přístup zdarma (přístupový kód žádejte na <fama-redakce@fa-ma.cz>) | informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá <fama-redakce@fa-ma.cz> | informace o podmínkách inzerce a objednávky přijímá eliska.skalkova@fa-ma.cz, GSM +420 737 287 512 | rukopisy zasílejte na adresu: MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: svacinav@seznam.cz nebo svacinav@hotmail.com | pokyny pro autory jsou dostupné z WWW <www.vnitrnilekarstvi.eu>  
Toto číslo vychází: 16. 8. 2019



# LIPERTANCE®

## ATORVASTATIN/PERINDOPRIL ARGININ/AMLODIPIN

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU LIPERTANCE® 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg:

**SLOŽENÍ:** Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg potahované tablety obsahují 10 mg atorvastatine (ator)/5 mg perindopril arginine (per)/5 mg amlodipine (aml), 20 mg ator/5 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/10 mg amlo, 40 mg ator/10 mg per/10 mg amlo. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku.

**INDIKACE:** Léčba esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolémii nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem podávaných současně ve stejné dávce, jaká je obsažena v této kombinaci.

**DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Obvyklá dávka je jedna tableta denně. Fixní kombinace není vhodná pro inicialní léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin: Ize podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. Pacienti s poruchou funkce jater: Přípravek může být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu.

**Pediatrická populace:** Použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory, nebo deriváty dihydropiryridinu, nebo na statiny nebo na kteroukoliv pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3x násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení\*), závažná hypotonie, řípk (včetně kardiovaginální řípky), obstrukce výtokového traktu levé komory (např. hypertrófická obstrukční kardiomyopatie a vysoký stupeň stenózy aorty), hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu, anamnéza angioneurotického edému (Quinckeova edém) souvisejícího s předchozí terapií ACE inhibitory, dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém, současně užívání s průpravky obsahujícími alisikrin u pacientů s diabetes mellitus nebo průruchou funkce ledvin (GFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), současně užívání se sakubitrilem/valsartanem\*\*, mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrcem (viz bod Interakce)\*\*, signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláště upozornění)\*\*.

**UPZORNĚNÍ: Zvláště upozornění a opatření pro použití:** Vliv na játra: Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Lipertance mají být pravidelně prováděny jaterní testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoli známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení aminotransferáz, musí být sledováni až do doby, než se hodnoty opět normalizují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu pomocí jednotlivých složek nebo lečbu atorvastatinum ukončit. Pacienti, kteří konzumují velké množství alkoholu/a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné lečit přípravkem Lipertance s opatrností.

Vliv na kosterní svalstvo: Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (> 5x ULN) aproti normálním hodnotám, lečba nemá být zahájena. Lečba má být přerušena, obecně li se významné zvýšení hladin CK (> 10x ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolyza. Riziko rhabdomyolyzy je zvýšené při současném podávání přípravku Lipertance s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportními proteiny (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, ritonavir, ketokonazol, atd.).

Přípravek Lipertance se nesmí podávat současně se systémovou lečbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení lečby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové používáno za nezbytné, se musí po dobu lečby kyselinou fusidovou přerušit lečba statinem. **Intersticíální plícní onemocnění:** Při podezření na vznik intersticíálního plícního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Lipertance přerušena. Diabetes mellitus: U diabetiků lečených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců lečby pečlivě sledována glykemie. Pacienti se srdečním selháním: mají být lečeni s opatrností. Hypotonie: monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotonie (volumový deplecet nebo závažná renin dependentní hypertonie) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insufiцíencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Přechodná hypotenzií odpovídají není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. Stenóza aortální a mitrální chlopně: Přípravek je kontraindikován u pacientů se závažnou obstrukcí v oblasti výtokového traktu levé komory. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny lečeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotonie a renálního selhání. Lečba diurektiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie\*\*. **Porucha funkce ledvin:** monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů s stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotonie a renální insufiцíence zvýšené. Amlodipin lze používat u pacientů s selháním ledvin na léčivou dávku. Amlodipin není dialyzovatelný. U pacientů na hemodialyze: dialyzovaných pomocí vysoko propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. Hypersenzitivita/angioedém: okamžité vysazení lečby a zahájení monitorování do úplného vymízení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současně užívání s inhibitory mTOR: zvýšení rizika angioedému. Současně užívání perindoprilu se sakubitrem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Podávání sakubitru/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je lečba sakubitrem/valsartanem ukončena, lečba perindoprilu nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrem/valsartanu. Současně užívání jiných inhibitorů NEP (např. racekatodatrilu) a inhibitoru ACE může také zvýšit riziko angioedému. Před zahájením lečby inhibitoru NEP (např. racekatodatrilu) u pacientů užívajících perindopril je proto nutno pečlivě zhodnocení přenosu a rizika\*\*. Anafylaktoidní reakce během aferézny nízkodenzitních lipoproteinů (LDL): významný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předejít dočasným vysazením lečby před každou aferézou. Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace: během desenzibilizační lečby jedem blanokřídlých (včely, vosy), reakcím je možné se vyhnout dočasným vysazením lečby, nicméně se znovu objevily po neúmyšlené expozici. Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie: Přípravek Lipertance má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní lečbu, lečbu allopurinolem nebo prokarbamidem, doporučuje se periodické monitrování počtu leukocytů a pacienti mají být používáni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečka). Rasa: perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k výššímu výskytu angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. Kaše: ustupuje po ukončení lečby. Operace/anestezie: lečba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hyperkalemie:** pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insufiцíence, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidózy a u současně užívání diurektických draslíků a draslíkových dopírků nebo náhrad soli s obsahem draslíku. Kombinace s lithium: nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** současně užívání ACE inhibitorů, blágotáru receptorů pro angiotensin II nebo alisikrenu zvyšuje riziko hypotonie, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje. ACE inhibitory a blágotáru receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihyperenzin lečebu působící přes inhibici systému renin-angiotensin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje\*\*. Hladina sodíku: Lipertance obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Dědičné problémy s intolerancí galaktosy, vrozeny nedostatek laktaze nebo malabsorpcia galaktosy a galaktosy:** přípravek by neměl být užíván.

**INTERAKCE:** Kontraindikace: Alisikren, mimotělní lečba\*\*, sakubitril/valsartan\*\*. Nedoporučované kombinace: Sílné inhibitory CYP3A4, současná lečba ACE inhibitem a blágotárem receptoru angiotensinu, estramustin, lithium, kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol)\*\*, draslík-SETÍřicí diurektika (např. triamteren, amilorida, eplerenon, spironolaktón), soli draslíku, dantrolen (infúze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. Kombinace vyžadující zvláštní opatření: Induktory a středně sílné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportních proteinů, warfarin, antidiabetika (inzulin, perorální antidiabetika), baklofen, nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den), racekatodatri, inhibitory mTOR (např. silrolimus, everolimus, temsirolimus). Kombinace vyžadující uřízutou opatřnost: kolchicin, kolestolept, perorální kontraceptiva, gliptriny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), symptomimetika, tricyklická antidepressiva/ antipsychotika/ anestetika, zlato, digoxin, atorvastatin, warfarin, cyklosporin, takrolimus, působení inhibitorů rapamycinu (mTOR)\*\*, antihypertenziva a vasodilatanta. **TĚHOTENSTVÍ A KOJEŃI:** Přípravek Lipertance je kontraindikován během těhotenství a kojení. **FERTILITA:** U některých pacientů užívajících blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozo. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Schopnost reagovat může být narušena při zadlosti, bolesti hlavy, únavě nebo nauze. Opatřnost je zapožité zejména na začátku lečby. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY\***: Velmi často: edém. Častě: zčervenání, faryngofaryngeální bolest, epistaxe, kaše, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspezie, průjem, zápěka, změny způsobu ve vyprazdňování stolice, flatulence, výraka, pruritus, otok kloubů, otok kotníků, bolest končetin, artralgie, svalové spasmy, myalgie, bolest zad, astenie, únava, periferní edém, abnormalní výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinofosfokinázy v krvi. Méně často: rinitida, ezoanofylie, hypoglykemie, hypotremie, hyperkalemie, reverzibilní při ukončení lečby, anorexe, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), poruchy spánku, deprese, noční můry, třes, syncope, hypoestetie, anormie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní) rozmanité vidění, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, suchý v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestastická, kopířka, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidroza, exantém, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest šíje, svalová slabost, poruchy močení, noční močení, polakurisie, renální selhání, erektinální dysfunkce, gynekostomie, bolest na hrudi, bolest, malátnost, periferní otoky, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, zvýšení tělesného hmotnosti, pozitivní nález leukocytu v moči, snížení tělesného hmotnosti, pánv. **Významně:** trombocytopenie, stav zmatnosti, periferní neuropatie, cholestastická, zhoršení písceřovky, Stevens-Johnson syndrome, toxicická epidermální nekrolyza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolyza, tendonopatie (někdy komplikovaný rupturou), vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. **Yelmi význam:** leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu, anafylaxe, hypertenze, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundární ateroskleróza, eozinofilní pneumonie, gastritida, gingivální hyperplazie, žloutenka, jaterní selhání, exfoliativní dermatitida, akutní renální selhání. Není známo: imunitní zprostředkování na nekrotizující myopatie, extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom). U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom neprímeněné sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze používat za velmi významnou, ale možnou komplikací spojenou s lečbou inhibitoru ACE, včetně perindoprilu. \*\* **PŘEDÁVKOVÁNÍ.** **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-I a vazokonstriktor angiotensin II. Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kalciových kanálů nebo antagonistika kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v dobré uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **VELIKOST BALENI:** 30 nebo 90 (3 obaly na tablety po 30 tabletách) potahovaných tablet Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. **Registracní číslo:** Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg: 58/428/15-C, Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg: 58/429/15-C, Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg: 58/430/15-C, Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg: 58/431/15-C, Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg: 58/432/15-C. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 28. 9. 2018. Před předepsaním přípravků si přečtěte Souherní údaje o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárničkách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad lečivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adresu: Servier, s. r. o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, [www.servier.cz](http://www.servier.cz).

\* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souherní údaj o přípravku

\*\* vžimněte si prosím změn v informaci o lečivém přípravku Lipertance





# LIPERTANCE®

ATORVASTATIN/PERINDOPRIL ARGININ/AMLODIPIN

NOVÉ I BALENÍ  
90 tbl

## DVA RIZIKOVÉ FAKTORY – JEDNO ŘEŠENÍ



**PRVNÍ FIXNÍ TROJKOMBINACE  
V LÉČBĚ HYPERTENZE A DYSLIPIDÉMIE**



**1× DENNĚ**