

# 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, salicyláty 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 rozměry 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 příčinou poruchy vědomí a kritického stavu pacienta, zřídka i příčinou úmrtí, zejména v případech intoxikací úmyslných. Lidé stále znovu 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, nevylučuje mimotělní podporu krevního oběhu a membránovou oxygenaci (ExtraCorporeal Life Support/ExtraCorporeal Membrane Oxygenation – ECLS/ECMO) pro případ závažné kardiální nebo plicní 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 acetylsalicylovou kyselinou, tehdy nemocný bohužel nepřežil pro selhání dechu. V minulých desetiletích podle americké národní databáze Toxic Exposure Surveillance System byl zaznamenán zjevný 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 zkušenost s hemodialýzou, její široká dostupnost, vývoj vysoce účinných syntetických dialyzátorů i dialyzačních katétrů umožňujících vysoký krevní průtok. Účinnost hemodialýzy se tak v mnohých 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 výrazně jiná. 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.

**Péči 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 trvajících suicidálními tendencemi. **Rychlá diagnostika** musí být založena na anamnestických a klinických informacích, přímé identifikaci noxy nebo rozpoznání konkrétního klinického syndromu, tzv. toxidromu, 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 zvažování **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 poškození 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 polyetylen glykolu, podané do nazogastriční sondy je podle americké i evropské toxikologické společnosti vyhrazena pro závažné intoxikace řízeně uvolňovanými či enterosolventními preparáty nebo toxiny 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, metabolismem 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 vážnou zdravotní limitací. Za těchto okolností převažuje přínos rizika některých zmíněných metod. **Opakované 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 transiluminální 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 **forsírované 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 přeceňován. V praxi ji lze použít ke korekci hyperkalcemie, hyperkalemie či hypermagnezemie, v toxikologii výjimečně. **Alkalizaci 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 stavy asociované se zvýšeným osmolálním gapem</b>	aceton; aldehydy; alkoholy a glykoly; etery; glycerol; glycin; hyperlipidemie (vysoká); hypermagnezemie (extrémní); hyperproteinemie (vysoká); intravenózními imunoglobuliny v léčebném použití; ketolátky; laktát; lithiová intoxikace; manitol; radiokontrastní látky; sorbitol
<b>noxy a patologické stavy asociované s metabolickou acidózou se zvýšeným anion gapem</b>	anorganické kyseliny; askorbová kyselina; fenol; fluoroacetát; hippurová kyselina jako metabolit toluenu; chronická renální insuficience (pokročilá); izoniazid; 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, strychnin, sulfan, terbutalin, tetracykliny); NSAIDs; organické kyseliny metabolismu aldehydů, alkoholů, glykolů; salicylová kyselina; sepe; 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 (disociační konstanta pKa 3,0–7,5) vylučovaných močí (tab. 2). Dosáhneme tím vyššího ionizovaného podílu sloučeniny, který je nerozpustný v tucích, a tím hůře absorbovatelný v tubulech ledvin. Rizikem je alkalemie (tolerujeme pH arteriální krve do 7,60), tekutinové přetížení, hypernatremie, ionizovaná hypokalcemie a hypokalemie. Sama hypokalemie je i kontraproduktivní – dochází aktivní reabsorpcí 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 alkalizaci 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 řiditelnou a nežádoucí acidemii a acidózu i např. možné zhoršení tubulárního poškození ledvin myoglobinem. Pochopitelně snaha o forsírovanou diurézu a alkalizaci moči předpokládá zachovanou dobrou funkci ledvin a adekvátní hydrataci.

### Mimotělní podpora eliminace noxy

Mimotělní 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 anti-koagulace při mimotělním krevním oběhu je řada ne-

žádoucích 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 noxy (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 vysoce 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 toxické látky

Pro srovnání účinnosti eliminace jednotlivými technikami pro konkrétní toxin lze využít clearance metodou (CL) danou součinem průtoku krve mimotělním 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 mimotělním okruhem.

**Intermitentní hemodialýza (IHD)** je v toxikologii extrakorporální eliminační metoda první volby a také nejčastěji využívaná forma hemoeeliminace stejně jako v nefrologii z indikace selhání ledvin. Míra difuze toxinu semipermeabilní membránou je především závislá na farmakokinetickém charakteru noxy, 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 (draslík, 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; farmakobezoár; léky neadsorbovatelné aktivním uhlím; léky s řízeným uvolňováním
opakované podání aktivního uhlí je indikováno	dapson; fenobarbital; chinin; karbamazepin; teofylin opakované podání aktivního uhlí může být zvaženo: 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; metotrexát; primidon; salicylová kyselina; sulfonamidy; uran
hemodialýza je indikována u závažné intoxikace	alkoholy a glykoly; lithium; metformin; salicylová kyselina; teofylin; valproová kyselina
hemodialýza může být použita u závažné intoxikace	acebutolol; antimikrobiální léky <sup>a)</sup> ; atenolol; baklofen; bariurní boritá kyselina; bromidy; cyklofosfamid; dabigatran; dapson; fenobarbital <sup>b)</sup> ; fenytoin <sup>b)</sup> ; gabapentin; chloralhydrát; jod; kalcium; kalium; karbamazepin <sup>b)</sup> ; lisinopril; magnezium; meprobamat; metotrexát; 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 toxických projevů alterující vitálně 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 –  $V_d$ ) určeném především rozpustností látky ve vodě nebo tukách a vazbě na plazmatickou bílkovinu (Plasma Protein Binding – PPB) a tkáň. Efektivní eliminaci lze předpokládat u sloučenin s  $M_w < 500$  Da, u moderních membrán i 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 hemodialýzou 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 toxických látek eliminovatelných dialýzou je uveden v tab. 2. Výrazný prospěch procedura přináší zejména u otrav toxiny 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 přívodu natria, kontrola iontogramu 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 vřazení netto ultrafiltrace [15]. Dalším negativem je riziko **rebound fenoménu** toxické S/P koncentrace s odstupem po ukončení procedury u léčiva s velkým distribučním objemem, při pomalejší mezikompartmentové redistribuci do intravaskulárního prostoru, než je samotné očištění krve procedurou. Klinická relevance samotného rebound fenoménu není jednoznačná, signalizuje ale trvalou významnou přítomnost toxinu v těle. Další příčinou rebound fenoménu je pokračující vstřebávání léku při zpomalení motility gastrointestinálního traktu nebo u léků s řízeným uvolňováním. Tehdy je riziko recidivy nebo trvání toxických projevů pravděpodobnější. Typickým příkladem pro demonstraci obou mechanismů rebound fenoménu je intoxikace lithiem. Řešením je opakování procedury IHD.

Obě výše uvedená rizika IHD do značné míry snižuje **kontinuální venovenózní hemodialýza** (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 zpra-

vidla 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 protražovaného 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 venovenózní 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 nehráje 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 ultrafiltrátu 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:  $CL = S_c \cdot Q_{uf} \cdot [Q_b / (Q_b + Q_{uf})]$  [ml/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 dobře 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 HemoDiaFiltration – 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 efluentu, s využitím výkonné membrány (high-flux high-efficiency). Nutným předpokladem pro všechny efektivní extrakorporální očišťující metody v toxikologii je dobře fungující cévní přístup, osvědčený a vysokoprůtokový dialyzační katétr umístěný zpravidla do femorální žíly. Obecně nevýhodou všech kontinuálních metod ve srovnání s IHD je delší imobilizace pacienta a nutnost protražovanější antikoagula-

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

**Hemoperfuze (HP)** je metoda mimotělního 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 adsorbce na aktivní povrch, tj. vyšší afinitou k adsorbentu než ke komponentám krve. Extrakční poměr se pro mnohé toxiny rovná 1,0 a clearance je tedy rovna průtoku krve mimotělním okruhem. U řady léků je metoda účinnější než IHD, ale rozdíl mezi těmito metodami je snižován 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 léčbě 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 opakovaného 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 deterioraci pacienta. Za takové situace přichází do úvahy i jiná modalita, plazmaferéza.

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

**Plazmaferéza (PF)** dokážeme eliminovat noxy vysoce 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 amatoxiny muchomůrky zelené. V tomto případě je Českou hepatologickou společností České lékařské společnosti J. E. Purkyně vedle uvedených postupů rutinně doporučena procedura plazma-

ferézy časně, nejpozději do 72 hod od prokázaného požití muchomůrky zelené, *Amanity 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 mimotělních metod a problémů vyplývajících z potřeby citrátové regionální antikoagulace přibývá u plazmaferézy riziko hypervolemie, koagulopatie, potransfuzní a alergické reakce, tranzitorní získané imunodeficiency pacienta nebo riziko přenosu virové infekce.

Další hemopurifikační metody typu **extrakorporální albuminové dialýzy** v kombinaci s adsorpcí, **MARS** (Molecular Adsorbent Recirculating System) a **Prometheus** (Fractionated Plasma Separation and Adsorption – FPSA) jsou vysoce účinné metody k odstranění toxinů vázaných na albumin, příkladem mohou být znovu 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  $\alpha$ -amanitinem muchomůrky zelené jako přemostění k úzdavě 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.

**Výměnná 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 studii 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 mimotělní 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 (doporučuji...), 2 = slabé doporučení (navrhují...), 3 = neutrální doporučení (bylo by rozumné...). Následující přehled si klade za cíl usnadnit orientaci v problematice jednotlivých mimotělní eliminací ovlivnitelných tox, přiblížit a zdůraznit některá fakta, ev. doplnit racionální informace. Text nesouvisí s činností národního toxikologického centra a nemá ambici jej 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 alkoholy nejčastější toxou 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 průjemem), arytmiogenní kardiotoxicitou (závažné arytmie jsou vzácné) a se zpožděním sedativní i iritační neurotoxicitou, vzácněji perzistujícím neurologickým a neuropsychiatrickým postižením. V případě chronické toxické expozice lithiu postačí nižší S/P koncentrace při saturaci cílových tkání k překonání kompenzačních mechanismů, v těchto případech klinické projevy úzce korelují s hladinou a při 2,5 mmol/l lze již očekávat závažnější toxicitu. V klinickém obraze nebývají pozorovány GIT příznaky, vedle vyjádřené výše popsané neurotoxicity, EKG změn, je pro chronickou toxicitu typický nefrogenní diabetes insipidus, vzácněji 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 lithia [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. Forsírovaná diuréza či alkalizace 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 > 2krát horního fyziologického limitu; přítomná oligo/anurie déle než 6 hod) (EXTRIP, 1D)
- S/P koncentrace lithia > 5 mmol/l (EXTRIP, 2D)
- pokles vigily, křeče nebo život ohrožující arytmie (EXTRIP, 1D)
- zmatenost (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 dialýzou 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). Opakované 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 antikoagulancií. 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 řádně 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 protilátky 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 miskú 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 hemotělní eliminaci léčbě existuje, klinický význam je nejasný. CRRT je jako v jiných případech méně účinná alternativní metoda eliminace.

## Salicylátová intoxikace

Analgetikum, antiflogistikum a antiagregancium acetylsalicylová 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. toxické 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 zapříčiňuje alteraci vědomí, křeče, hyperpyrexii, působením na chemoreceptory v prodloužené míše navozuje nauzeu a zvracení, hyperventilaci. Blokuje cyklooxygenázu a působí trombocytopenii, poškození žaludeční sliznice. Typický je nekar-diogenní otok plic, jaterní postižení, renální postižení přímým poškozením proximálních tubulů vedle dalších příčin. Za toxickou 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 opakovaně a frekventně monitorovat do poklesu, zejména pokud není využita eliminační technika. Nižší hladiny i dávky léku působí stejně toxicky 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 ketolát-kami, méně samotou salicylovou kyselinou. Spontánní hyperventilace a posun pH krve do alkalózy protektivně vychyluje slabou kyselinu salicylovou do disociovaných forem, při níž ionizovaný salicylát hůře proniká do tkání a CNS, ba naopak klesá tkáňová koncentrace kyseliny salicylové, současně je usnadněna renální eliminace principem alkalizace 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. Jednorázově podané aktivní uhlí je účinné zpravidla do 2 hod od akutního požití i děle u pylorospazmu, bezoáru či požití enterosolventních tablet. Opakované podání aktivního uhlí nelze podpořit přesvědčivými klinickými důkazy, teoreticky může být účinné. Celkovou střevní laváž je možné zvážit u masivní intoxikace a předpokladu prodloužené absorpce. Infuze glukózy by měla předejít neuroglykopenii a je indikována i za normoglykemie. Forsírovaná diuréza je neúčinná. Základním pilířem léčby je alkalizace s cílovým pH arteriální krve 7,5–7,6 a pH moči  $\geq$  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. Včasná reakce, snížení vstřebání, bránění průniku do CNS alkalizací a účinná eliminace zásadně snižuje toxický 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. Intermitentní procedura je jasně 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 nehlédě 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 alkalizace (EXTRIP, 1D)
- pH krve  $\leq 7,2$  (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 alkalizaci. Časná hemodialýza u pacientů se S/P hladinou  $\geq 700$  mg/l a vyžadujících umělou plicní ventilaci měla podle nezanedbatelného souboru případů mortalitní benefit [32]. Intermitentní 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 alkoholu a dalším typickým, hemoeliminačně ovlivnitelným noxám, theofylinu, 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, Laverigne 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.0000100123.50896.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, Petrášek J. Doporučený postup ČHS pro diagnostiku a léčbu intoxikace houbou „Amanita phalloides“. Česká hepatologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. Dostupné z WWW: <<http://www.ces-hep.cz/file/328/doporučený-postup-chs-amanita-phalloides.pdf>>.
17. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquí 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 resource. 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. Ghanoum M, Kazim S, Grunbaum AM et al. Massive acetaminophen overdose: effect of hemodialysis on acetaminophen and acetylcysteine 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 Poisoning. 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. Dostupné 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 intermittent hemodialysis following continuous hemodiafiltration in extremely 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 léčených novými perorálními antikoagulanty (NOACs): dabigatran-etexilát (PRADAXA™), rivaroxaban (XARELTO™) a apixaban (ELIQUIS™). Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně 2015. Dostupné z WWW: <<https://csth.cz/soubory/csth-postup-pri-krvaceni.pdf>>.
30. [American College of Medical Toxicology]. Guidance document: 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 Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. Ann Emerg Med 2015; 66(2): 165–181. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2015.03.031>>.
32. McCabe DJ, Lu JJ. The association of hemodialysis and survival 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*