

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Markéta Švecová

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B5345

Markéta Švecová

Studijní obor: Zdravotní laborant 5345R020

**OTRAVA OXIDEM UHELNATÝM A
METHEMOGLONINÉMIE – PŘÍČINY A VYUŽITÍ
LABORATORNÍCH METOD K JEJICH DIAGNOSTICE
A LÉČBĚ**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

PLZEŇ 2021

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI

Fakulta zdravotnických studií

Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Markéta ŠVECOVÁ**
Osobní číslo: **Z18B0145P**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Otrava oxidem uhelnatým a methemoglobinémie – příčiny a využití laboratorních metod k jejich diagnostice a léčbě**
Zadávací katedra: **Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví**

Zásady pro vypracování

- Zpracovat seznam odborné literatury
- Stanovit cíl kvalifikační práce
- Zpracovat teoretickou a praktickou část práce dle požadavků FZS
- Popsat metodiku praktické části
- Vypracovat diskuzi a závěr kvalifikační práce
- Dodržet formální úpravu kvalifikační práce dle požadavků FZS
- Dodržet citační normu

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah grafických prací:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

- ŠVELA, Kamil, Pavel ŠEVČÍK. *Akutní intoxikace a lékové poškození v intenzivní medicíně*. 2. doplněné a aktualizované vydání. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3146-9.
- RACEK, Jaroslav. *Základy Toxikologie. Klinické biochemie*. 2. přepracované vydání. Praha: Galén, 2006, s. 293-296. ISBN 80-7262-324-9.
- HÁJEK, Michal. *Intoxikace oxidem uhelnatým. Hydrobarická medicína*. Praha: Mladá fronta, 2017, s. 224-263. ISBN 978-80-204-4235-2.
- LINHART, Igor. *Toxikologie: Interakce škodlivých látek s živými organismy, jejich mechanismy, projevy a důsledky*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2012. ISBN 978-80-7080-806-1.
- ROSE, Jason J., Ling WANG, Qinzi XU, Charles F. MCTIERNAN, Sruti SHIVA, Jesus TEJERO a Mark T. GLADWIN. Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2017, 195(5), 596-606 [cit. 2020-5-14]. DOI: 10.1164/rccm.201606-1275CI. ISSN 1073-449X. Dostupné z: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201606-1275CI>

Vedoucí bakalářské práce:

Prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

Katedra záchranářství, diagnostických oborů
a veřejného zdravotnictví

Datum zadání bakalářské práce: **1. června 2020**

Termín odevzdání bakalářské práce: **31. března 2021**

PhDr. Lukáš Štich, MBA
děkan



Mgr. Stanislava Reichertová
vedoucí katedry

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 29.3.2021

.....

vlastnoruční podpis

Abstrakt

Příjmení a jméno: Markéta Švecová

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Otrava oxidem uhelnatým a methemoglobinémie – příčiny a využití laboratorních metod k jejich diagnostice a léčbě

Vedoucí práce: prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

Počet stran – číslované: 47

Počet stran – nečíslované: 20

Počet příloh: 0

Počet titulů použité literatury: 34

Klíčová slova: otrava oxidem uhelnatým – oxid uhelnatý - karboxyhemoglobin – methemoglobinémie - methemoglobin

Souhrn:

Bakalářská práce se zabývá problematikou intoxikací, konkrétně otravou oxidem uhelnatým a methemoglobinémií. Práce je rozdělená na dvě části, teoretickou a praktickou. Teoretický úsek pojednává zvláště o intoxikaci způsobené oxidem uhelnatým a methemoglobinémií, kde se oba celky zabývají především jednotlivými příčinami a příznaky otrav. Dále se zabývá diagnostickými postupy, jejich výhodami i úskalími, a léčbou. Praktickou část bakalářské práce tvoří popis a zhodnocení dvou kazuistik, kde je ukázán postup při diagnostice těchto intoxikací a jejich možných komplikací.

Abstract

Surname and name: Markéta Švecová

Department: Department of Rescue, diagnostics and public health

Title of thesis: Carbon monoxide poisoning and methemoglobinemia – causes and applications of laboratory methods for diagnosis and treatment

Consultant: prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

Number of pages – numbered: 47

Number of pages – unnumbered: 20

Number of appendices: 0

Number of literature items used: 34

Keywords: carbon monoxide poisoning – carbon monoxide – carbonylhaemoglobin – methemoglobinemia – methemoglobin

Summary:

This bachelor thesis deals with intoxication, specifically with intoxication by carbon monoxide and methemoglobinemia. It is divided into two parts – theoretical and practical. The theoretical part deals separately with intoxication by carbon monoxide and methemoglobinemia, where each part describes mainly the symptoms and causes of intoxication. Furthermore, it deals with diagnostic procedures, their advantages and disadvantages, and treatment. The practical part consists of the description and assessment of two case studies, where diagnosis is demonstrated and possible complications are addressed.

Předmluva

S problémem intoxikace oxidem uhelnatým a methemoglobinémií jsem se při studiu setkala pouze okrajově, proto jsem se rozhodla tato témata prozkoumat detailněji. Intoxikace oxidem uhelnatým zaujímá přední příčky v žebříčcích náhodných otrav v Evropě, přesto je mezi lidmi často opomíjena. Přitom potenciální oběť může být každý z nás, kdo používá plynové spotřebiče, auto nebo má kotel. Příznaků může být mnoho a dají se často zaměnit s jinou diagnózou, proto je stěžejní použít správné diagnostické postupy a aplikovat dostatečně rychle účinnou léčbu. Intoxikace oxidem uhelnatým vede k tvorbě karboxyhemoglobinu, který zabraňuje krvi transportovat kyslík ke tkáním. Ke stejnému důsledku vede i přeměna hemoglobinu na methemoglobin; tento stav je závažný zejména v dětském věku.

Hlavním cílem této práce bylo zmapovat změny v postupech diagnostiky, jejich jednotlivé výhody a úskalí, zároveň popsat rozdílné symptomy podle vážnosti intoxikace a určit neoptimálnější postup při léčbě. Účelem je poukázat na možnou problematiku při diagnostice a důležitosti zahájení včasné a adekvátní léčby.

Poděkování

Děkuji prof. MUDr. Jaroslavu Rackovi, DrSc. za odborné vedení práce, poskytování rad, materiálních podkladů a trpělivost.

OBSAH

SEZNAM GRAFŮ	12
SEZNAM OBRÁZKŮ	13
SEZNAM TABULEK	14
SEZNAM ZKRATEK	15
ÚVOD.....	16
TEORETICKÁ ČÁST	17
1 OTRAVA OXIDEM UHELNATÝM	17
1.1 Vlastnosti	17
1.2 Zdroje oxidu uhelnatého	17
1.3 Epidemiologie	18
1.4 Patofyziologie	20
1.5 Klinická diagnostika	20
1.6 Otrava těhotných žen a vliv na plod	22
1.7 Prevence	23
1.8 Diagnostika intoxikace oxidem uhelnatým.....	23
1.8.1 Metody využívané v historii	23
1.8.1.1 Srovnávací barevný test	23
1.8.1.2 Hatridgeův reverzní spektroskop	24
1.8.1.3 Mikrodifúze	24
1.8.2 Současně využívané metody – stanovení hodnot karboxyhemoglobinu	24
1.8.2.1 Dechové stanovení oxidu uhelnatého.....	24
1.8.2.2 Spektrofotometrické stanovení hladiny COHb	25
1.8.2.3 Neinvazivní metoda.....	28
1.8.3 Ostatní laboratorní vyšetření	29
1.9 Nálezy zobrazovacích metod	30
1.10 Léčebné postupy	31
1.11 Komplikace intoxikace oxidem uhelnatým	33
1.11.1 Kardiovaskulární komplikace.....	33
1.11.2 Neurologické následky	34
2 METHEMOGLOBINÉMIE	36
2.1 Úvod.....	36
2.2 Mechanismus vzniku methemoglobinu	36
2.3 Mechanismus přeměny methemoglobinu zpátky na hemoglobin.....	37
2.4 Etiologie.....	38
2.4.1 Vrozená (geneticky podmíněná) methemoglobinémie.....	38

2.4.2	Získaná methemoglobinémie.....	40
2.4.3	Nejčastější příčiny získané methemoglobinémie	41
2.4.3.1	Dapson.....	41
2.4.3.2	Lokální anestetika	41
2.4.3.3	Methemoglobinémie spojená s užíváním drog.....	42
2.4.3.4	Poppers	42
2.4.3.5	Kokain	43
2.4.3.6	Dusičnany a dusitany obsažené v potravinách a vodě	44
2.5	Příznaky	46
2.6	Náchylnost novorozenců k methemoglobinémii	47
2.7	Diagnostika	47
2.7.1	Kronenbergův test (tzv. červenohnědý test).....	47
2.7.2	Pulzní oxymetrie.....	47
2.7.3	CO-oxymetrie	48
2.7.4	Zkouška s kyanidem draselným	48
2.7.5	Elektroforéza	48
2.7.6	Aktivita reduktázy cytochromu b5	48
2.8	Diferenciální diagnostika.....	49
2.9	Léčba.....	49
	PRAKTICKÁ ČÁST	52
3	CÍL A ÚKOLY PRÁCE	52
3.1	Hlavní cíl.....	52
3.2	Dílčí cíle.....	52
4	KAZUISTIKA Č. 1	53
4.1	Příčina hospitalizace	53
4.2	Anamnéza	53
4.3	Fyziologické funkce při příjmu.....	53
4.4	Vyhodnocení laboratorních výsledků	54
4.5	Léčba.....	57
4.6	Závěr	57
4.7	Diagnózy	57
5	KAZUISTIKA Č. 2	58
5.1	Příčina hospitalizace	58
5.2	Anamnéza	58
5.3	Fyziologické funkce při příjmu.....	58
5.4	Vyhodnocení laboratorních výsledků	59

5.5	Léčba.....	59
5.6	Závěr.....	60
5.7	Diagnózy.....	60
	ZÁVĚR.....	61
6	BIBLIOGRAFIE.....	63

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Grafické znázornění neúmyslných a úmyslných otrav v USA mezi lety 1999 a 2014	19
Graf 2: Absorpční spektra hemoglobinových derivátů	25
Graf 3: Závislost absorpance na vlnové délce.....	26
Graf 4: Pokles karboxyhemoglobinu (COHb) za různých terapeutických podmínek, poločas pro vzduch - 320 minut, 100% normobarické dýchání kyslíku – 74 minut, 100% hyperbarické dýchání kyslíku při 3 bar – 20 minut	32
Graf 5: Vývojový diagram diagnostiky a léčby otravy oxidem uhelnatým	33
Graf 6: Hodnocení acidobazické rovnováhy podle Engliše; vstupní hodnoty našeho pacienta označeny červeným bodem.	54
Graf 7: Vysvětlení pojmu funkční a frakční saturace u pacienta	56

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Analyzátor krevních plynů GEM Premier 4000.....	29
Obrázek 2: Analyzátor krevních plynů ABL 835 FLEX.....	29
Obrázek 3: NADPH-dependentní cytochrome b5-MetHb reduktáza	37
Obrázek 4: Modrá rodina z Kentucky	39

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Symptomy otrav v závislosti na koncentraci COHb v krvi	21
Tabulka 2: Ostravská klasifikace otravy oxidem uhelnatým	22
Tabulka 3: Drogy nebo toxiny, které mohou způsobit rozvoj methemoglobinémie	40
Tabulka 4: Klinické projevy methemoglobinémie v závislosti na koncentraci MetHb.....	47
Tabulka 5: Vstupní laboratorní nález.....	53
Tabulka 6: Vyšetření krevních plynů při vstupu a po léčbě	59

SEZNAM ZKRATEK

BE – base excess

CO – oxid uhelnatý

COHb – karboxyhemoglobin

CT – tomografie mozku

DPHL – post-hypoxická leukoencefalopatie

EFSA – Evropský úřad pro bezpečnost potravin

FDA – Food and Drug Administration – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv

G6PD – glukóza-6-fosfátdehydrogenáza

Hb – hemoglobin

HbA – hemoglobin dospělého jedince

HbF – fetální hemoglobin

HBO – hyperbarická oxygenoterapie

hs-cTnT – vysoce senzitivní kardiální troponin

MetHb – methemoglobin

MRI – magnetická rezonance

NSE – neuron specifické enolázy

O₂Hb – oxyhemoglobin

RHb – redukovaný hemoglobin

SHb – sulfhemoglobin

SO₂ – saturace hemoglobinu kyslíkem

WMHs – hyperintenzita bílé hmoty

ÚVOD

Otrava oxidem uhelnatým a methemoglobinémie mohou vyvolávat život ohrožující stavy, které vyžadují urgentní péči. Otrava oxidem uhelnatým může být způsobena mnoha faktory, od výfukových plynů po unikající plyn z kotle. Otravy jsou obvykle náhodné čemuž přispívá skutečnost, že oxid uhelnatý je bezbarvý plyn bez zápachu. V těle se váže na hemoglobin s mnohem vyšší afinitou než kyslík. Vznikne karboxyhemoglobin, který není schopen přenášet kyslík, a pokud jsou jeho hodnoty vysoké, pacient trpí značnou hypoxií. Celkové příznaky jsou různorodé, takže je zapotřebí, aby lékař nezaměnil diagnózu. Při diagnostice se využívá zejména stanovení hladin karboxyhemoglobinu spektrofotometricky, které jsou v dnešní době často součástí analyzátoru krevních plynů. I přes vyléčení akutního stavu nejsou výjimkou přetrvávající dlouhodobé následky, obzvláště pokud byla u pacienta objevena vysoká hladina karboxyhemoglobinu.

Methemoglobinémie ovlivňuje obdobně jako oxid uhelnatý přenos kyslíku ke tkáním, s tím rozdílem, že mění formu železa v hemoglobinu. Ten se tak stane neschopný k přenosu kyslíku a dochází k hypoxii tkání. V organismu jsou regulační mechanismy, které napomáhají měnit methemoglobin zpět na hemoglobin. Jejich schopnost je ovšem omezená. Nejvíce ohrožení jsou novorozenci a kojenci, kteří mechanismy nemají plně funkční jako dospělý jedinec. Methemoglobinémie může být geneticky podmíněná nebo může být způsobena toxiny a léky. Vážnost příznaků souvisí s hladinou methemoglobinu v krvi, kde platí přímá úměra. Obvyklá léčba zahrnuje podání antidota a kyslíku.

TEORETICKÁ ČÁST

1 OTRAVA OXIDEM UHELNATÝM

1.1 Vlastnosti

Molekula oxidu uhelnatého (CO) je tvořena jedním atomem uhlíku a jedním atomem kyslíku, které mezi sebou mají trojnou vazbu. Ve starší literatuře ho můžeme najít i pod názvem kysličník uhelnatý. CO se charakterizuje jako bezbarvý, nedráždivý plyn bez zápachu, který má hustotu menší než vzduch. Tyto vlastnosti z něho dělají dokonalého tichého zabijáka, kterého neodhalíme svým čichem nebo zrakem. Pro náš organismus je však vysoce toxický. Molární hmotnost činí 28,0 g/mol, bod varu je $-191,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplota tání $-205\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pokud CO hoří v přítomnosti kyslíku, pozorujeme ho jako modrý plamen a vzniká oxid uhličitý (Hájek, 2017).

1.2 Zdroje oxidu uhelnatého

Koncentrace oxidu uhelnatého se v běžném prostředí pohybuje kolem 0,001 % neboli 10 ppm, ve městě je vzhledem k lidské činnosti koncentrace vyšší, a to až dvacetinásobně. Pro srovnání může kouřový plyn v komínu obsahovat až 5000 ppm. CO se tvoří nedokonalým spalováním při spalování dřeva, uhlí, organických materiálů či fosilních paliv, a to především ve spalovacích motorech. Zda se bude tvořit CO, závisí na přítomnosti kyslíku, čase hoření a na teplotě spalování. S omezením kyslíku a při nižší teplotě bude vznikat s největší pravděpodobností jedovatý oxid uhelnatý. V přírodě se obrovské množství uvolňuje při lesním požáru, vypalování pralesů nebo sopečné erupci (Hájek, 2017; Ševela, 2011; Anon, 2017).

Otrava vzniká ve chvíli, kdy inhalujeme vzduch obsahující toxickou koncentraci CO. Je to jedna z nejčastějších nahodilých otrav na světě. Zejména v USA je tento plyn zneužíván i na úmyslnou intoxikaci. V Evropě se za nejčastější zdroj považují spotřebiče na propan-butan a zemní plyn, které se často nachází v malých nevětraných místnostech, jako je koupelna, kotelna nebo garáž. Není tam zpravidla dostatek kyslíku a dochází k nedokonalému spalování a uvolňování toxického plynu (Linhart, 2012).

Zplodiny spalovacích motorů jsou jedním z hlavních zdrojů CO. Pokud bychom se tomu vystavili v uzavřené garáži, mohlo by k fatální otravě dojít již během 10 minut (Gözübüyük, 2017).

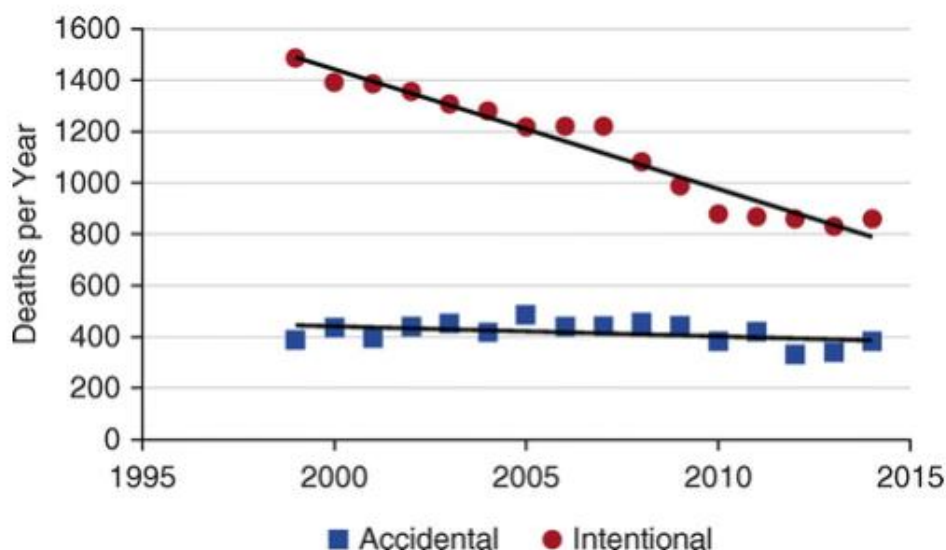
Mezi další závažné zdroje řadíme kouřové zplodiny při hoření v krbech, pokud odvod není dostatečný, vysoké pece při výrobě oceli, požáry uvnitř budov nebo doutnání uhlí v dolech, kdy se kouř zdržuje v důlních šachtách. Zejména na Středním východě, v Asii a Africe je velmi oblíbené kouření vodní dýmky, která taktéž může způsobit intoxikaci. Zejména mezi mladými je tato činnost velmi oblíbená a na vzestupu. Samotné kouření cigaret zvyšuje v krvi podíl karboxyhemoglobinu, tj. hemoglobinu s navázaným CO, až na 6 - 15 %. Kuřák, který vykouří jednu krabičku denně, si může zablokovat kolem 7 % hemoglobinu v krvi. Ovšem při kouření vodní dýmky se hodnota karboxyhemoglobinu může pohybovat kolem 30 % (Hájek, 2017; Ševela, 2011).

1.3 Epidemiologie

Na světě jsou čísla intoxikace v jednotlivých zemích odlišná. Je to způsobeno ekonomickými i sociálními rozdíly států a informovaností občanů. V USA je ošetřeno více než 50 000 osob ročně, z toho 3000–6000 lidí zemře úmyslnou otravou a až 1000 osob náhodnou s tím, že náhodné představují většinu nefatálních otrav a úmyslné jsou obvykle fatální. Mezi lety 1999 – 2014 bylo v USA celkem 24890 úmrtí na otravu CO, z toho 6653 náhodných a 18231 úmyslných. V průměru to tedy činilo 1555 ročně. Počet úmrtí s lety klesal, v roce 1999 bylo 1784 smrtí, zatímco v roce 2014 jich bylo pouze 1245 s tím, že se snížily zejména úmyslné otravy (Hájek, 2017; Hampson, 2016).

Důvody takto dramatickému snížení nejsou jasné. Mohlo by to ale souviset s kladenými nároky na snižování emisí, které produkují motorová vozidla. Sebevražda s moderním vozidlem vyžaduje uzavřený prostor po velmi dlouhou dobu a trpělivost. Co se týká neúmyslných otrav, některé státy nařídily poplašná zařízení hlídající koncentraci CO, přesto se množství náhodných intoxikací příliš nesnížilo (Hájek, 2017; Hampson, 2016).

Graf 1: Grafické znázornění neúmyslných a úmyslných otrav v USA mezi lety 1999 a 2014



Zdroj: https://www.atsjournals.org/na101/home/literatum/publisher/thoracic/journals/content/annalsats/2016/annalsats.2016.13.issue-10/annalsats.201604-318oc/20161005/images/medium/annalsats.201604-318oc_f1.gif

Ve Velké Británii je ročně ošetřeno 25000 osob, ve Francii 5000 - 8000 osob, v Polsku až 46500 osob. V České republice je to od 1000 do 1500 osob, 200 - 220 je hospitalizovaných a z toho přibližně 50 osob skončí na jednotce intenzivní péče. Celkově u nás zemře na otravu tímto jedovatým plynem asi 150 osob ročně. Vzhledem k tomu, že tento plyn vzniká při spalování, náhodná intoxikace se stává zejména v zimních měsících od října do března. V zemích, kde řádí sněhové bouře a hurikány, se můžeme setkat i s hromadnými otravami. Obvykle se tak stane, pokud vypadne proud a lidé jsou tak nuceni užívat dieselové agregáty uvnitř svých domovů. V Evropě se na první příčku staví poruchy plynových ohřivačů vody v koupelnách či plynová zařízení na vytápění (Hájek, 2017; Ševela, 2011).

Je důležité mít na paměti, že skutečné hodnoty otrav oxidem uhelnatým jsou mnohonásobně vyšší, a to zejména kvůli nenápadnosti intoxikace. Dostupné epidemiologické studie uvádí, že až 30 % případů je špatně prvopočátečně diagnostikováno. Otrava oxidem uhelnatým je pak běžně zaměňována za deprese, otravu jídlem, gastroenteritidu, chřipkové onemocnění, mozkovou příhodu, migrénu nebo intoxikaci alkoholem (Ševela, 2011).

1.4 Patofyziologie

Tento jedovatý plyn se dokáže velmi silně vázat k hem obsahujícím proteinům; při vazbě na hemoglobin vzniká karboxyhemoglobin (COHb). U zdravých jedinců se fyziologická hodnota COHb pohybuje okolo 1 - 2 %, u kuřáků se tato hodnota může vyšplhat až nad 10 %. CO soutěží s kyslíkem o vazbu na hemoglobin, ale vzhledem k jeho až 250x větší afinitě tento souboj vyhrává. Dochází tak ke vzniku nefunkční formy hemoglobinu, který má menší schopnost dodávat kyslík do tkání a vzniká hypoxie tkáně (Gözübüyük, 2017).

Patofyziologické účinky jsou mnohem širší než pouhá vazba CO na hemoglobin. Cytochrom a-3 a myoglobin jsou hemoproteiny nesoucí kyslík uvnitř buněk, na které se může nevratně vázat CO, a tím způsobit respirační dysfunkci, jež může vést k poškození buněk až tkáně. Poškození buněk je nevratné. S afinitou 60krát silnější než ke kyslíku se CO váže na srdeční myoglobin. Taková vazba vyvolává depresi myokardu, hypotenzi a arytmií. A v neposlední řadě také podporuje tvorbu kyslíkových radikálů, následuje reverzibilní demyelinizaci mozku (Gözübüyük, 2017).

1.5 Klinická diagnostika

Intoxikace způsobené oxidem uhelnatým mají rozmanité příznaky, a tak je velmi důležité, aby zejména zdravotnický personál myslel na tuto možnost při diagnóze pacienta. Zhruba ve 30 % případů s nespecifickými projevy je diagnóza přehlížena a často zaměňována za onemocnění jako chřipka, gastroenteritida a další. Někteří zdravotní záchranáři mají ve svém vybavení detektor měřící koncentraci CO ve vzduchu a tak pokud místnost nebyla před příjezdem větrána, mohou odhalit příčinu intoxikace. Nejvíce ohroženými skupinami jsou kojenci, děti, starší pacienti, pacienti s kardiovaskulárním onemocněním, anémií, plicním onemocněním a těhotné ženy včetně jejich plodu (Gözübüyük, 2017; Rose, 2016).

Závažnost otravy přímo závisí na množství CO ve vdechovaném vzduchu, trvání expozice, tělesné aktivitě a zdravotním stavu jedince. Může se vyvinout poškození myokardu, a to bez jakýchkoliv systémových příznaků. Nejčastější příčinou úmrtí je srdeční zástava způsobená ventrikulární arytmií. Klinické nálezy se liší dle akutní či chronické formy. Obvykle má mírnější průběh krátká expozice vyšší koncentraci CO než dlouhodobé vystavení se nižší koncentraci CO. Mezi mírnější příznaky patří únava, nevolnost, zvracení, závratě, bolest na hrudi a slabost. Při závažnější intoxikaci můžeme pozorovat neurolo-

gické příznaky, poruchy vědomí, parestázie, selhání orgánů. U pacientů bychom měli měřit hladiny COHb v krvi; pokud ho mají zvýšený, znamená to první potvrzení diagnózy v důsledku podezření na expozici (Gözübüyük, 2017; Rose, 2016).

Tabulka 1: Symptomy otrav v závislosti na koncentraci COHb v krvi

Koncentrace COHb	Příznaky
10–20 %	Nevolnost, únava, zmatenost, tachypnoe, neohrabanost
21–30 %	Bolest hlavy, dušnost, angina pectoris, svalová slabost, snížené smyslové vnímání
31–40 %	Závratě, zmatenost, zvracení, poškození zraku, problematické rozhodnutí
41–50 %	Mdloby, kolaps, tachykardie, tachypnoe, zmatenost
51-60 %	Záchvat, kóma, těžká acidóza
> 60 %	Smrt

Zdroj: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5530151/>

Po zvládnutí akutní otravy se až u 20 % pacientů objevují neurokognitivní následky s neurologickými abnormalitami; jedná se o zhoršenou paměť, změny osobnosti, potíže s učením, deprese, úzkost, parkinsonismus, periferní neuropatii nebo inkontinenci. Příznaky u 60 % pacientů do roka vymizí (Hájek, 2017; Racek, 2006).

Dle klinických příznaků mohou být stupně otravy klasifikovány do čtyř skupin, které zpravidla odpovídají koncentraci COHb v krvi. Toto rozdělení je často využíváno, protože je zde hodnocen stav vědomí, neurologické příznaky, vegetativní, respirační a kardi-ovaskulární systém (Hájek, 2017; Racek, 2006).

Tabulka 2: Ostravská klasifikace otravy oxidem uhelnatým

Stadium	Vědomí	Neurologický nález	Vegetativní poruchy	Oběh	Dýchání
I.	při vědomí	negativní	bolest hlavy, nauzea, zvracení	beze změn	beze změn
II.	při vědomí	pozitivní extrapyramidové, pyramidové příznaky	bolest hlavy, nauzea, zvracení	beze změn	beze změn
III.	somnolence, sopor	pozitivní extrapyramidové, pyramidové příznaky	zvracení	hypertenze, tachykardie	hyperventilace
IV.	kóma	pozitivní extrapyramidové, pyramidové příznaky	nelze posoudit	hypertenze, tachykardie, hypotenze, bradykardie, asystolie	hyperventilace, hypoventilace

Zdroj: <https://www.mnof.cz/wp-content/uploads/2015/08/co2.pdf>

1.6 Otrava těhotných žen a vliv na plod

Těhotné ženy vyžadují zvláštní pozornost, měly by být ihned po zjištění otravy oxidem uhelnatým převezeny do nemocnice, kde by měly být hospitalizovány a mělo by být zajištěno sledování jejich plodu. Oproti jiným věkovým skupinám je afinita CO k hemoglobinu plodu silnější. Pokud dojde k otravě matky, bude hladina fetálního karboxyhemoglobinu mnohonásobně vyšší, a přitom clearance je 5x pomalejší. Udává se, že fetální hodnota COHb se dostane do normálu až po 40 hodinách od normalizace stavu matky. Po zohlednění těchto skutečností musíme mít na paměti, že postižení plodu může nastat, i když mateřská hladina CO není toxická (Gözübüyük, 2017).

Plod se zohledňuje při léčbě, kdy terapie hyperbarickým kyslíkem (hyperbarická oxygenoterapie, HBO) je poskytnuta na nižších hladinách COHb a trvá déle. Expozice CO může mít teratogenní účinky. Jaký to bude mít dopad na plod, je přímo úměrné stupni dosaženého vývoje. Jeden z následků může být fyzická deformita, psychomotorické poruchy, poruchy růstu nebo potrat. Navzdory poskytnutí HBO byly v případech otrav během třetího trimestru hlášeny nepříznivé účinky na mozek plodu nebo byly pozorovány poruchy imunity (Gözübüyük, 2017).

1.7 Prevence

U otravy způsobené oxidem uhelnatým je nesmírně důležitá prevence. Každý člověk by měl mít na paměti rizika spojená s tímto tématem. Aby se to dostalo do paměti široké veřejnosti, měly by se opakovaně vysílat reportáže v běžných médiích nebo publikovat články v novinách, zejména pak v zimních měsících, kdy valné množství domácností topí plynovými kotly, a tak dochází k nebezpečné intoxikaci. Dohlížet by se také mělo na bezpečí zaměstnanců. Otravě oxidem uhelnatým lze zabránit správnou instalací a používáním vytápěcích systémů pro domácnost a pracoviště, dostatečné větrání a poskytování pravidelné údržby. Ve spalovacích motorech můžeme snížit hladinu CO používáním katalyzátorů. Neměli bychom zapomínat i na senzory detekující jedovatý plyn (Gözübüyük, 2017).

1.8 Diagnostika intoxikace oxidem uhelnatým

1.8.1 Metody využívané v historii

Už od nepaměti se mnoho vědců zabývalo, jak správně odhalit otravu oxidem uhelnatým. V minulosti vzniklo mnoho metod, kdy velké množství z nich již nemá valné využití, přesto bychom se mohli s některými postupy setkat (Widdop, 2002).

1.8.1.1 Srovnávací barevný test

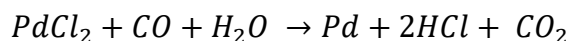
Vyvinula se vizuální metoda, která spočívá v porovnávání krve. Pacientova krev, obsahující oxid uhelnatý, má obvykle třešňově červenou barvu, ale někdy se stává, že i normálně vypadající krev obsahuje zvýšené množství COHb. Srovnáváme proto 0,5 ml vzorku krve pacienta s 10 ml ($c = 10 \text{ mmol/l}$) amoniaku s krví zdravého jedince, která je upravena stejně. Pokud je pacient pozitivní, jeho krev bude růžová, oproti tomu vzorek zdravého jedince se zbarví do slámové (světle žluté) barvy. Nevýhodou je, že pacient otrávený kyanidem bude mít obdobně růžovou krev jako pacient otrávený oxidem uhelnatým (Widdop, 2002).

1.8.1.2 **Hatridgeův reverzní spektroskop**

Hatridgeův reverzní spektroskop byl jednoduchý přístroj, který umožňoval sledovat absorpční pásy COHb a oxyhemoglobinu ve vzorku zředěné krve. Přidával se dithioničitan sodný, díky němuž z oxyhemoglobinu vznikl redukovaný hemoglobin, zatímco karboxyhemoglobin přetrvával v nezměněné formě. Zkušený laborant dokázal určit množství COHb s přesností $\pm 10\%$. V dnešní době je tato technika již zastaralá, a proto se nevyužívá (Widdop, 2002).

1.8.1.3 **Mikrodifúze**

Mikrodifuzní postup i aparatura byla navržena Conwayem kolem roku 1940. Jedná se zjednodušeně o dvě Petriho misky v sobě, které lze vzduchotěsně uzavřít víkem. Principem metody je uvolnění oxidu uhelnatého z krve, která je umístěná ve vnější jamce, pomocí kyseliny sírové; ten pak difunduje do vnitřní misky, kde zredukuje chlorid palladnatý na kovové palladium ve vnitřní jamce (Anon).



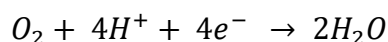
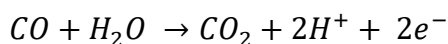
Jedná se o semikvantitativní test, který dokáže detekovat nasycení od 10 % výše (Anon).

1.8.2 **Současně využívané metody – stanovení hodnot karboxyhemoglobinu**

Stanovení hladiny karboxyhemoglobinu je nezbytné ke správné diagnostice otravy a určení vážnosti intoxikace. Provádí se z výdechu (detekuje oxid uhelnatý), z krve nebo neinvazivní metodou. Nedílnou součástí každého stanovení je i jejich osobitě úskalí (Gözübüyük, 2017).

1.8.2.1 **Dechové stanovení oxidu uhelnatého**

Z výdechu pacienta můžeme oxid uhelnatý stanovit detekční trubičkou. Jedná se o elektrochemické senzory, ve kterých dochází k oxidaci oxidu uhelnatého na anodě a současně k redukci kyslíku na katodě (Widdop, 2002).



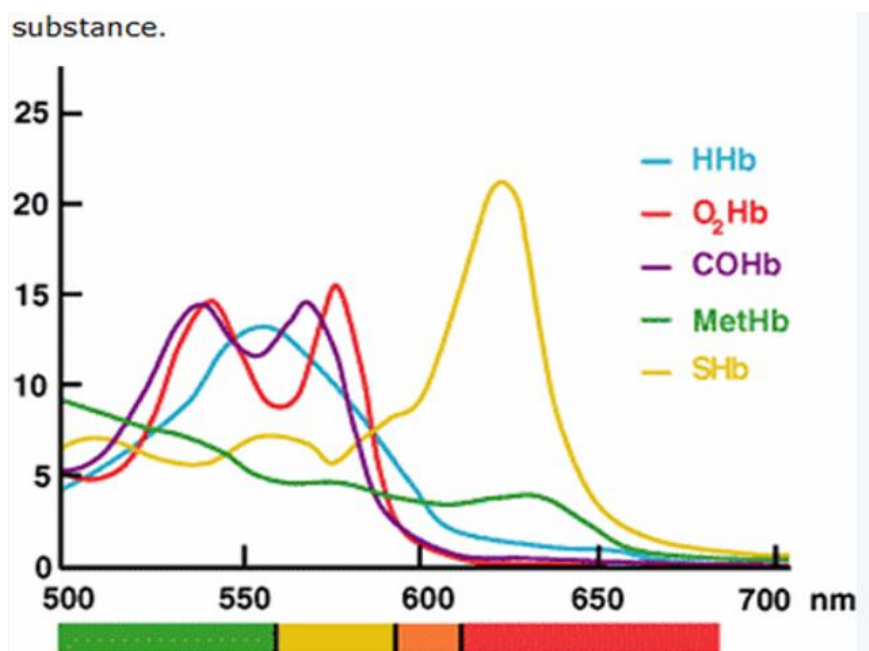
Vzniklý proud je zesílen a udáván v jednotkách ppm (parts per milion), kdy 50 ppm odpovídá 6 % COHb a 80 ppm odpovídá 10 % COHb. Na rozdíl od domácích detektorů, které reagují i na jiné plyny, jsou tato zařízení specifická pouze na oxid uhelnatý. Výhoda metody spočívá v neinvazivním odběru vzorku, kdy můžeme vyšetřovat bez problému ma-

lé děti, dospělé. Výsledky jsou během několika minut k dispozici, stanovení je levné a přístroj dobře kalibrovatelný. Dalším přínosem je, že je přístroj jednoduchý na ovládání, takže ho může obsluhovat nelékařský personál. V dnešní době se převážně využívá pouze jako orientační například při hromadných otravách (Hájek, 2009; Widdop, 2002).

1.8.2.2 Spektrofotometrické stanovení hladiny COHb

Pro stanovení hodnot COHb v krvi spektrofotometrickou metodou je potřeba odebrat nesrážlivou krev pomocí antikoagulačních činidel. Využívají se zkumavky s draselnou solí kyseliny etylendiaminotetraoctové (K_3EDTA), heparinem nebo citrátem, které se po odběru musí promíchat, avšak nikdy se s nimi nesmí třepat. Mohlo by dojít k naměření falešně nízkých hodnot COHb, protože vazba oxidu uhelnatého a hemu je reverzibilní. Využívají se buď konvenční spektrofotometry, nebo specializované přístroje známé jako CO-oxymetry. Principem metod je porovnávání absorpčních spekter COHb a oxyhemoglobinu nebo redukovaného hemoglobinu. Maehly v roce 1962 mezi prvními nastínil problém, že jiné deriváty hemoglobinu či bilirubin způsobují interferenci, a tudíž dochází k velké chybovosti (Hájek, 2017; Widdop, 2002; Luchini, 2009).

Graf 2: Absorpční spektra hemoglobinových derivátů

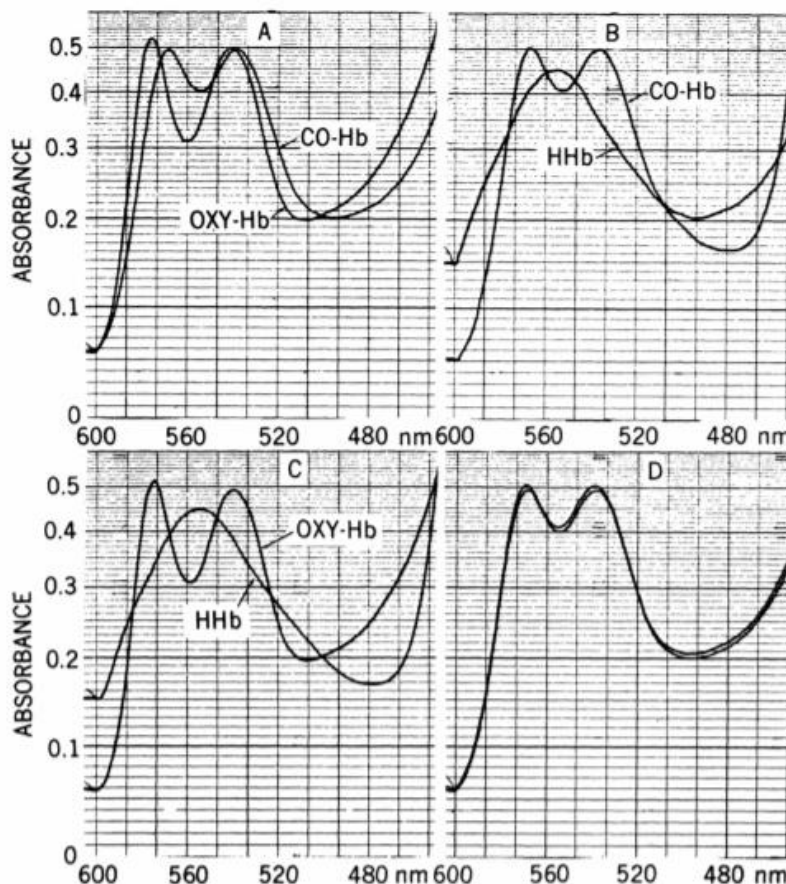


Užité zkratky: HHb = redukovaný hemoglobin, O₂Hb = oxyhemoglobin, COHb = karboxyhemoglobin, MetHb = methemoglobin, SHb = sulfhemoglobin

Zdroj: <https://acutecaretesting.org/-/media/acutecaretesting/articles/2014/postmortem-co-oximetry/fig1absorbancespectrum.gif?la=en>

Řada dřívějších metod ztroskotala právě pro potíže způsobené deriváty. Pozdější metody využily dithioničitan sodný, který redukuje oxyhemoglobin a methemoglobin a zároveň neovlivňuje karboxyhemoglobin (Widdop, 2002).

Graf 3: Závislost absorpance na vlnové délce



Segment A: Spektrální křivky 100% karboxyhemoglobin a 100% oxyhemoglobin, Segment B: Spektrální křivky 100% karboxyhemoglobin a 100% oxyhemoglobin s dithioničitanem sodným, Segment C: Srovnání spektrálních křivek ox oxyhemoglobinu bez a s přidáním dithioničitanu sodného, Segment D: Spektrální křivky 100% karboxyhemoglobinu bez a s přidáním dithioničitanu sodného (jsou identické)

Zdroj: <http://www.annclinlabsci.org/content/3/1/36.full.pdf+html>

Nejjednodušší varianta stanovení s dithioničitanem je taková, že se krevní vzorek smíchá se zředěným amoniakem a roztok se rozdělí do tří částí. První část (A) je nasycena standardem oxidu uhelnatého, druhou částí (B) probublává kyslík, takže dochází k vytěsnění veškerého oxidu uhelnatého a poslední část (C) je beze změn. Poté se přidá dithioničitan sodný a vzorky jsou změřeny ve vlnových délkách od 500 do 640 nm pro

získání plných spektrálních křivek. Absorbance stačí změřit při 540 nm (bod maximální odchylky absorbance) a při 579 nm (izobestický bod) a z toho odvozené poměry absorbance (540/590 nm) (Widdop, 2002).

Procentuální hodnota saturace COHb se vypočítá z rovnice:

$$\text{Saturace COHb (\%)} = \frac{(\text{poměr pro C}) - (\text{poměr pro B})}{(\text{poměr pro A}) - (\text{poměr pro B})} * 100$$

Tato metoda trpí značnou nepřesností, kterou lze snížit měřením v Soretově pásmu nacházejícím se mezi 400 – 420nm. Celý proces vylepšil Rodkey, který použil redukci dithioničitanu sodného na vytvoření dvousložkového systému – COHb a redukovaného hemoglobinu. Měření probíhalo při 420 a 432nm. Další využívaný postup je podle Beutlera a Westa. Vylepšili dosavadní poznatky tak, aby metoda byla ještě citlivější a potřebovali jsme menší množství vzorku. Odečty absorbance provádí při 420 a 432 nm proti redukčnímu roztoku, tzv. slepý vzorek (Widdop, 2002; Luchini, 2009).

Saturaci CO lze dopočítat dle následujícího vzorce:

$$\text{Saturace COHb (\%)} = \frac{1 - (A_r * F_1)}{A_r * (F_2 - F_1) - F_3 + 1}$$

A_r = poměr absorbancí (420/432nm), F_1 , F_2 a F_3 jsou konstanty, které lze vypočítat z tabelovaných molárních absorbancí nebo je lze stanovit v laboratoři. Moderní spektrofotometry mají tento vzorec zabudovaný v sobě, takže dostaneme rovnou výsledné číslo. Při nižších koncentracích dochází k nepřesnosti měření, proto by se měla dělat pečlivá kalibrace přístroje (Widdop, 2002; Beutler, 1984).

Dnes jsou nejvíce využívány zařízení nazývaná CO-oxymetry, fungující na principu přímé spektrofotometrie. Velmi často jsou součástí analyzátorů krevních plynů a acidobazické rovnováhy. Stejně jako u klasické spektrofotometrie se využívá nesrážlivá krev odebraná do skleněné kapiláry nebo stříkačky. Existuje mnoho typů zařízení dělicích se dle výrobců, avšak princip mají obdobný. Krev se přesouvá do malé komůrky o velikosti 1 μ l, kde dochází k hemolýze pomocí ultrazvuku. Poté je vzorek v rozmezí 478-672 nm měřen současně při 128 různých vlnových délkách po kroku 1,5 nm. Pomocí počítače je porovnáváno spojité spektrum krve se spektry čistých derivátů hemoglobinu, dokud nenajdeme to pravé. Vybírá se ze spektra oxyhemoglobinu (O₂Hb), redukovaného hemoglobinu (RHb), karboxyhemoglobinu (COHb), methemoglobinu (MetHb), sulfhemoglobinu (SHb), kyan-

hemoglobinu a fetálního hemoglobinu. Pacient by mohl mít zvýšenou koncentraci bilirubinu či triacylglycerolů, což by mohlo způsobit falešné hodnoty, proto přístroj provádí korekci. Výsledkem je relativní podíl nebo % stanovované látky. Tato metoda se považuje za velmi přesnou a rychlou (Hájek, 2017).

V roce 2010 byl proveden průzkum na dostupnost diagnostiky a léčby při otravě oxidem uhelnatým, které zahrnovalo otázky na vzdálenost místa, kde by se udělalo potřebné vyšetření, počet ošetřených pacientů, počet hospitalizovaných pacientů a počet pacientů léčených HBO. Celkem bylo osloveno 108 nemocnic v České republice a odpověď zaslalo 49 % z nich, což odpovídá 53 nemocnicím. Bylo zjištěno, 34 % nemocnic nemohlo provádět potřebná vyšetření k odhalení otrav, proto jsou jejich vzorky odesílány na jiná pracoviště, která jsou v průměru vzdálená 40 km. Dá se předpokládat, že v současnosti bude situace příznivější (Hájek, 2017).

1.8.2.3 **Neinvazivní metoda**

Jednou z metod zjištění hladiny COHb je neinvazivní pulzní CO-oxymetrie (SpCO). Jedná se o přenosné zařízení, jež na základě spektrofotometrického principu udává hladinu COHb a mimo jiné nám také znázorňuje pletysmografickou křivku, hodnotu saturace hemoglobinu kyslíkem a tepovou frekvenci. Některé typy přístrojů mohou zobrazovat hladinu methemoglobinu. Využívá se zejména v přednemocniční péči v sanitárních vozech nebo na ambulancích. Dnes tento způsob můžeme běžně najít i na oddělení. Jeho hlavní předností je přesnost měření, hodnoty obvykle odpovídají hodnotám stanoveným spektrofotometrií (Hájek, 2017).

Příkladem běžně využívaných analyzátorů krevních plynů, které jsou také součástí FN Lochotín v Plzni, jsou GEM Premier 4000 a 5000 od firmy Instrumentation Laboratories a ABL 835 FLEX od firmy Radiometer.

Obrázek 1: Analyzátor krevních plynů GEM Premier 4000



Zdroj: vlastní

Obrázek 2: Analyzátor krevních plynů ABL 835 FLEX



Zdroj: vlastní

1.8.3 Ostatní laboratorní vyšetření

U pacienta s podezřením na intoxikaci oxidem uhelnatým by se měla provést další laboratorní vyšetření, která zahrnují analýzu krevních plynů, krevní obraz, kompletní biochemický screening včetně glykemie a myoglobinu, dále arteriální laktát a toxikologický screening z moči. Často můžeme pozorovat zvýšené hodnoty laktátu a laktátovou acidózu

značící obvykle dlouhou expozici a horší prognózu. Až u 37 % závažných otrav dochází k poškození myokardu, a proto je na místě vyšetřovat hodnoty kardiálního troponinu I nebo T a EKG (Hájek, 2017).

V dnešní době se klade stále větší důraz na využívání biochemických sérových markerů hypoxického poškození mozku při akutní otravě, mezi které patří gliové markery proteinu S100B a neuron specifické enolázy (NSE). Zvýšené hodnoty obou markerů je spojeno se ztrátou vědomí pacientů při intoxikaci. S odstupem 2–3 týdnů po propuštění z nemocnice je doporučeno provádět neurologické vyšetření k odhalení rozvoje pozdních neurologických postižení (DNS). Před zahájením hyperbarické oxygenoterapie se provádí ORL vyšetření (Hájek, 2017).

1.9 Nálezů zobrazovacích metod

Změněna vědomí je častým projevem otravy CO, a proto takto trpící pacienti mohou podstoupit počítačovou tomografii mozku (CT) nebo magnetickou rezonanci (MRI). Mezi nejčastější nálezy MRI patří hyperintenzita bílé hmoty (WMHs) s hipokampální atrofií. Ačkoliv se může zdát globus pallidus (část bazálních ganglií) nejcitlivější na ischemii, obvykle nebývá nejčastějším místem abnormalit. Prospektivní studie zahrnující 73 pacientů zjistila, že 12 % mělo WMHs zejména v periventrikulární oblasti. WMHs v centru semiovale neboli Vieussensovu centru je spojována s kognitivními poruchami. Akutně mohou být ovlivňovány thalamus, putamen a kaudátová jádra. Ve velmi vážných případech otravy CO mohou být postiženy jinak na ischemii odolné zadní struktury, jakou jsou mozkový kmen a mozeček (Rose, 2016).

Syndrom opožděné post-hypoxické leukoencefalopatie (DPHL) se může vyvinout několik dní až týdnů po zotavení z hypoxie. Projevuje se nástupem neuropsychiatrických nálezů včetně dezorientace, amnézie, hyperreflexie, parkinsonismu nebo psychózy. MRI mozku v této době obvykle vykazuje difuzní cerebrální hyperintenzitu bílé hmoty (Rose, 2016; Shprecher, 2010).

Pozdním nálezem může být difuzní atrofie mozku způsobená nekrózou neuronů a apoptózou. Na MRI a CT se to jeví jako rozšíření či zvětšení komor v disproporcii k věku pacienta, a to u pacientů s dlouhodobými neurokognitivními deficity i bez nich. Demyelinizace bílé hmoty je považována za jednu z příčin pozdních neurokognitivních deficitů. Ve studii, která byla vytvořena 33 let po důlní havárii s otravou CO, mělo 129 pacientů mag-

netickou rezonanci, ve které 72 % jedinců trpělo mozkovou atrofií, 37,9 % mělo lézi bazálních ganglií a 52,7 % mělo lakunární infarkt (Rose, 2016).

1.10 Léčebné postupy

Prvním léčebným krokem je dostat pacienta z toxického prostředí a zajistit vysoký průtok kyslíku pomocí nerebreaterové masky. Dále je třeba zajistit základní životní funkce. Pokud je pacient v kómatu, pak by měl být intubován a umístěn na 100% kyslík. V případě hromadné otravy je nutné zajistit triage pacientů na místě a transportovat je do zdravotnických zařízení na základě aktuálního zdravotního stavu a naměřených hodnot karboxyhemoglobinu. Ty se typicky stanovují pomocí neinvazivní pulzní metody (Hájek, 2017; Eichhorn, 2018; Buboltz, 2020).

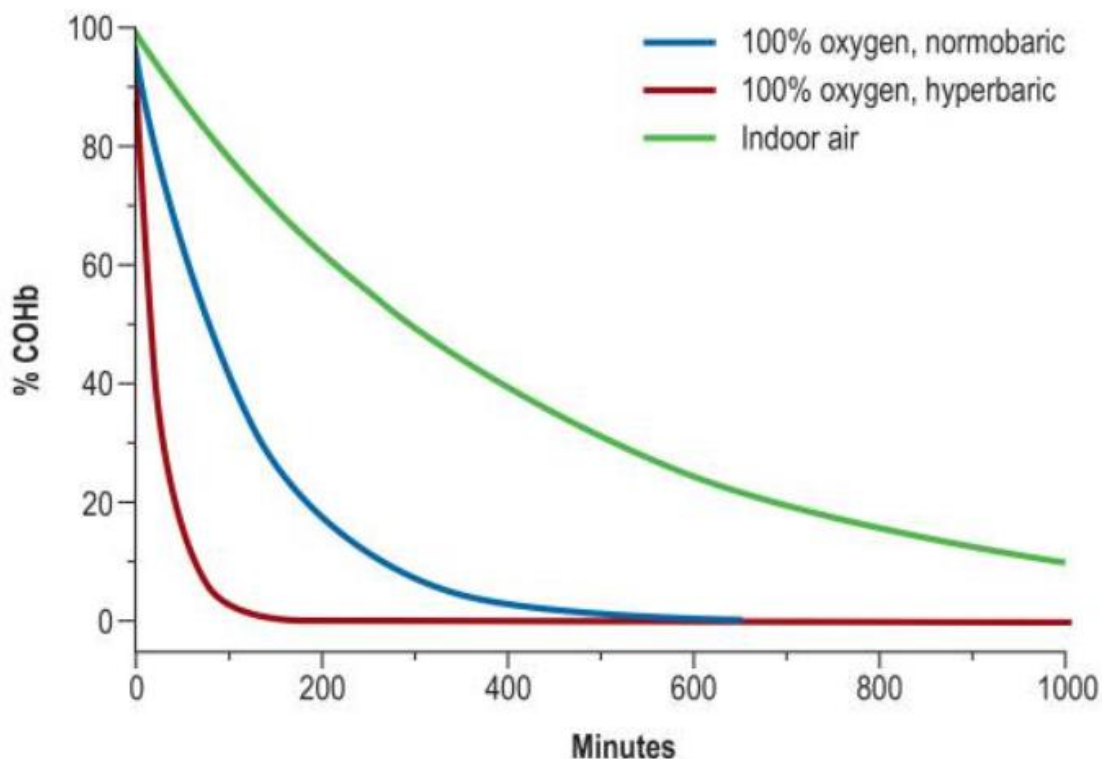
Kromě stanovení COHb je důležité vyhodnotit stav acidobazické rovnováhy, EKG a stanovit kardiologické biomarkery. Obecně platí, že je závažnost klinických příznaků ovlivněna typem, dobou a úrovní expozice CO. Pouhé měření CO vykazuje nízkou korelaci se závažností klinického projevu. Důležitý je tedy celkový klinický obraz, nikoli individuální měření. Přesná anamnéza by měla být tvořena typem a dobou expozice, počátečních hlavních příznaků (synkopa, zmatenost, hypoxie, tlak na hrudi, arytmie), nespecifických neurologických příznaků (bolesti hlavy, nevolnosti, poruchy bdělosti) a možného těhotenství (Eichhorn, 2018).

Intracelulární a extracelulární účinky otravy oxidem uhelnatým postihují zejména orgány, které potřebují nepřetržitý přísun kyslíku (srdce, mozek), přičemž hlavním cílem léčby je eliminace oxidu uhelnatého z organismu, aby se zabránilo akutním a dlouhodobým následkům. Léčba by měla probíhat, dokud koncentrace COHb neklesne pod 3 % a pacient nemá žádné příznaky (Eichhorn, 2018).

Pokud je intoxikace způsobena výpary, měla by se zvážit také současná otrava kyanidy - například informační centra v Německu doporučují, aby se v případech těžké intoxikace způsobené vdechováním kouře zvážila kombinovaná léčba a bylo podáno antidotum kyanidu s nízkým počtem nepříznivých účinků, například hydroxokobalamin. Podání tohoto antidota ovšem může vážně narušit přesnost analýzy krevních plynů a tedy stanovení hladiny CO v krvi. Na rozdíl od kyanidu neexistují pro oxid uhelnatý žádná zavedená farmaka, přestože některá studie na zvířatech demonstrovaly slibné kandidáty (Eichhorn, 2018).

Léčba zahrnuje podávání 100 % kyslíku buď za normálního tlaku, tzv. normobarická oxygenoterapie, nebo v hyperbarických komorách stlačených na více než 1,4 atm, tzv. hyperbarická oxygenoterapie (HBO). Čím vyšší je poskytnutý parciální tlak kyslíku, tím rychleji je CO z krve odstraněn. Poločas rozpadu CO v těle je při běžném dýchání (míněno vdechování vzduchu s běžným atmosférickým složením) přibližně 4 až 5 hodin. Při podání 100 % kyslíku se poločas sníží zhruba na 40 až 80 minut a při použití hyperbarického kyslíku se hodnoty pohybují kolem 23 minut. Některé studie na zvířatech ukázaly, že použití hyperbarického kyslíku omezuje zánětlivé procesy, mitochondriální dysfunkci a peroxidaci lipidů. Nedávné klinické studie se také zaměřily na pozdní následky intoxikace CO, jako je demence, diabetes mellitus, kardiovaskulární příhody a zvýšená dlouhodobá úmrtnost (Eichhorn, 2018).

Graf 4: Pokles karboxyhemoglobinu (COHb) za různých terapeutických podmínek, poločas pro vzduch - 320 minut, 100% normobarické dýchání kyslíku – 74 minut, 100% hyperbarické dýchání kyslíku při 3 bar – 20 minut

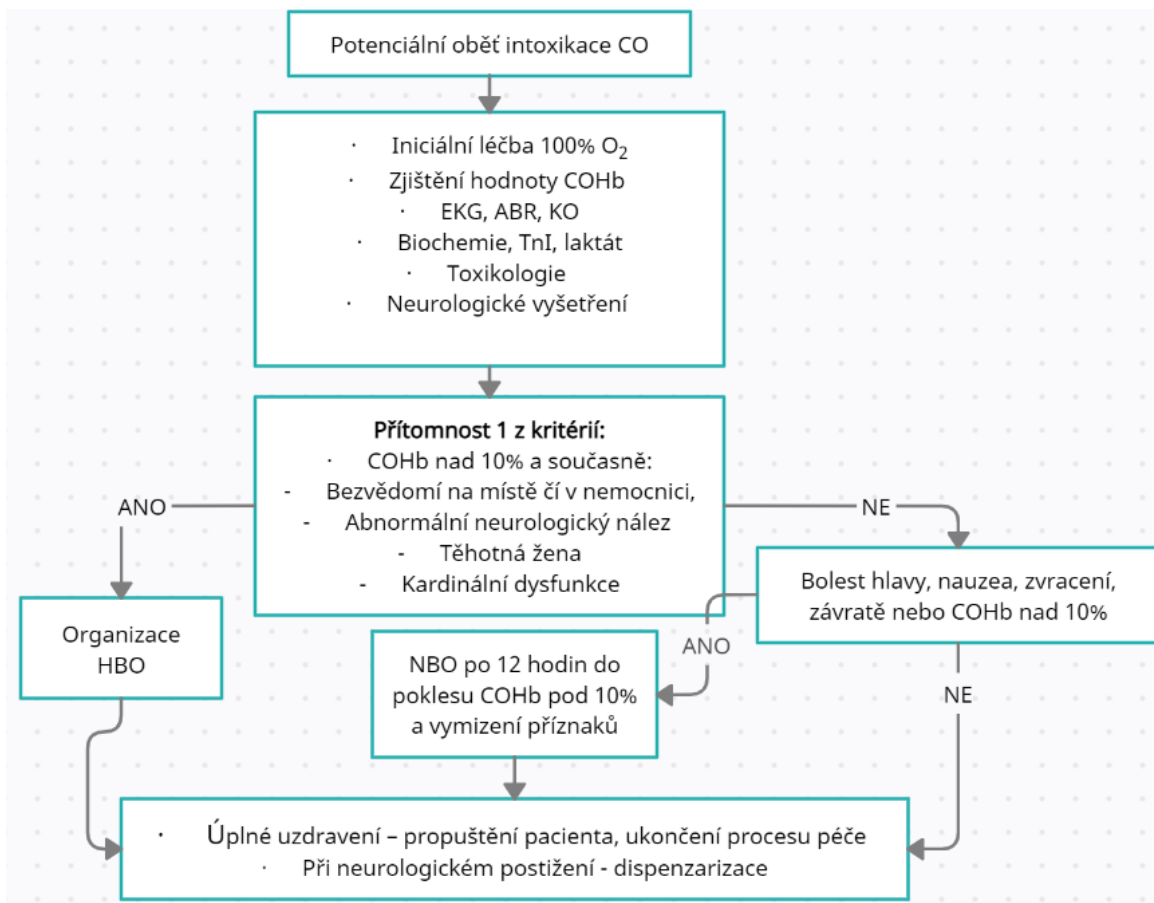


Zdroj: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6381775/bin/Dtsch_Arztebl_Int-115_0863_001.jpg

Skutečnost, že čím vyšší je parciální tlak kyslíku, tím kratší je eliminační doba, by teoreticky podporovala účinnost HBO, avšak v praxi je to díky heterogenitě provedených

studií velmi kontroverzní téma. Z toho důvodu neexistuje jasné a obecně přijímané doporučení, jak při léčbě postupovat. Zatím se HBO volí u dospělých pacientů s neurologickými deficity, srdeční ischemií, ztrátou vědomí, metabolickou acidózou a hodnotami COHb > 25 %. Existuje vývojový diagram, dle kterého se lze pro rychlou orientaci řídit. Doposud však nebyla provedena žádná rigorózní a celistvá studie, která by na základě zjištěných výsledků předkládala konkrétní doporučení (Hájek, 2017; Eichhorn, 2018).

Graf 5: Vývojový diagram diagnostiky a léčby otravy oxidem uhelnatým



Zdroj: Hájek M.: Intoxikace oxidem uhelnatým. In: Hájek M. et al. Hyperbarické medicína. Mladá fronta, 2017, s. 224 - 263. ISBN 978-80-204-4235-2

1.11 Komplikace intoxikace oxidem uhelnatým

1.11.1 Kardiovaskulární komplikace

Otrava oxidem uhelnatým může způsobit závažné kardiovaskulární účinky. Až u jedné třetiny pacientů se středně těžkou až těžkou otravou dochází k poškození myokardu, které může být spojeno se zvýšenou dlouhodobou mortalitou. Mezi typické klinické příznaky se považují stenokardie, dysrytmie (fibrilace síní, tachykardie, bradykardie), koro-

nární ischemie, hypotenze, dysfunkce myokardu, akutní plicní edém a infarkt myokardu, zejména u pacientů s postižením koronárních tepen. CO má trombogenní účinek a zapříčiňuje vazodilataci svým relaxačním účinkem na hladké svaly cév. Tyto vlastnosti jsou krajně nežádoucí u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Při intoxikaci by se mělo vždy pátrat po poškození myokardu. Mezi nejpoužívanější laboratorní metody k určení postižení myokardu patří EKG a vyšetření srdečního troponinu, avšak nápomocné mohou být i hodnoty mozkového natriuretického peptidu nebo zobrazovací metody, kam se řadí echokardiografie, scintigrafie myokardu a selektivní koronarografie. Za poškození je mnohdy odpovědná tkáňová hypoxie, která se nemusí projevit na EKG, avšak vždy se projeví na troponinu I nebo T. Ten u poškozených jedinců dosahuje vrcholu zhruba po 11 hodinách, doba normalizace dosahuje zhruba 65 hodin. Poškození myokardu je spojeno s horší prognózou. Infarkt myokardu s elevací ST (STEMI) v důsledku intoxikace CO je velmi vzácný (Hájek, 2017; Rose, 2016).

V ostravském pracovišti bylo v období 13 měsíců hodnoceno 56 pacientů. U 19 z nich (53 %) byla zjištěna zvýšená hodnota troponinu I nad fyziologické hodnoty, které v laboratoři činily 0,012 µg/l. U všech pacientů bylo vyhodnoceno EKG, kde v 49 případech (87,5 %) bylo v mezích normy a u 7 pacientů (12,5 %) byly zaznamenávány patologické změny. V jednom případě (1,8 %) se jednalo o vyšší odstup ST úseku, v dalším byly hodnoceny nespecifické změny (1,8 %), dále minimální repolarizační změny (1,8 %), deprese ST úseku (1,8 %), hrotnaté T ve svodech V2 a V3 (1,8 %), po jednom případě kompletního a inkompletního bloku pravého Tawarova raménka (1,8 %) (Hájek, 2017).

1.11.2 Neurologické následky

Neurologické problémy se řadí mezi pozdní komplikace po intoxikaci CO. Jedinci po otravě trpí dlouhodobými neurokognitivními následky v souvislosti s poraněním mozku. Příznaky zahrnují poruchu paměti, kognitivní dysfunkci, depresi, úzkost a/nebo vestibulární a motorické deficity. Tyto deficity jsou evidentní do 6 týdnů, přičemž studie prokázaly více než 40 % incidenci deprese, úzkosti a kognitivních dysfunkcí. Ačkoliv stav pacientů se může zlepšovat měsíce až rok, mnoho studií dokázalo, že i 6 let po otravě CO pacienti vykazovali v 19 % incidenci kognitivních deficitů a 37 % incidenci neurologických deficitů. Jiná studie uvádí, že i po 33 letech po důlním neštěstí, které se týkalo 156 pacientů, byly intelektuální poruchy zjištěny u 68,6 % a neurologické symptomy u 48,7 %. To dokládá nevratnou povahu těchto deficitů. Mezi rizikové faktory pro rozvoj neurologických poškození patří věk nad 36 let a expozice CO trvající déle než 24 hodin. Závažnost

počátečních příznaků nemusí nutně korelovat s rozvojem dlouhodobějších neurologických problémů. Nízká, chronická expozice může tak vést k neurologickým a kognitivním deficitům, které se nevyřeší prostým odstraněním zdroje CO, což značí možnost neurologického poškození i při nízkých hladinách (Rose, 2016).

2 METHEMOGLOBINÉMIE

2.1 Úvod

Methemoglobinémie je stav s život ohrožujícím potenciálem, kdy dochází k zvýšené koncentraci methemoglobinu v krvi na úkor hemoglobinu. Methemoglobin se vyznačuje změnou formou železa v hemoglobinu z železnaté na železitou, která nedokáže přenášet kyslík. Dochází tudíž k cyanóze a hypoxií tkání. Může být způsobena vrozenou vadou nebo může mít formu získanou (Ludlow, 2020).

2.2 Mechanismus vzniku methemoglobinu

Hlavní funkcí hemoglobinu je transport kyslíku z plic do buněk tkání a zbavování těla oxidu uhličitého z tkání do plic. V erytrocytech tvoří hemoglobin 35 % obsahu. Hemoglobin dospělého jedince (HbA) obsahuje 4 polypeptidové řetězce – dva alfa a dva beta, z nichž se každý skládá z bílkovinné části – globinu a prostetické (nebílkovinné) části – hemu. Během života se každému člověku několikrát změní globinová složka hemoglobinu. Nejdříve máme embryonální hemoglobin obsahující dva alfa a dva epsilon řetězce, od 10. týdne nitroděložního období vzniká fetální hemoglobin (HbF), který má dva alfa a dva gama řetězce. Po narození se pozvolna začne vyměňovat za hemoglobin dospělého typu (HbA), který tvoří asi 97 % veškerého hemoglobinu. Zbývající 3 % zaujímá hemoglobin dospělého typu 2 (HbA₂), který má místo beta podjednotek řetězce delta. Ve středu hemu je vázáno dvojmocné železo, které reverzibilně váže kyslík a vzniká oxyhemoglobin. Oxyhemoglobin se přeměňuje na komplex superoxoferrihemu v němž dochází k prozatímnímu přemístění elektronu ze železa na kyslík ($\text{Fe}^{3+}\text{O}_2^-$). Tkáňové uvolnění kyslíku způsobí zachycení sdíleného elektronu železem, a to se vrátí do svého železnatého stavu (Higgins, 2006; Pizingerová, 2011).

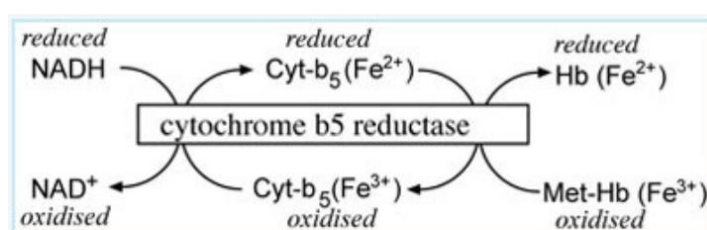
Methemoglobin vzniká, pokud je některý z atomů železa v železitém stavu (Fe^{3+}). Taková molekula není schopna přenášet kyslík. Při přeměně železa dochází ke ztrátě elektronu, jedná se tudíž o oxidační proces, který je důsledkem působení vysoce reaktivních molekul (volné radikály kyslíku) produkovaným během normálního metabolismu buněk. Volné radikály neoxidují pouze hemoglobin, ale ovlivňují mnoho mechanismů v těle a mohou způsobovat poškození buněk. Methemoglobin se mimo jiné tvoří při uvolňování kyslíku z deoxyhemoglobinu v tkáních, kdy elektron není znovu zachycen atomem železa, to pak tedy zůstává ve formě Fe^{3+} . Takový proces se označuje jako autooxidace. Udává se,

že za den se autooxidací vytvoří 3 % methemoglobinu. Vzhledem k tomu, jak je pro nás dodávka kyslíku důležitá, má organismus obranné mechanismy, které zajišťují, že většina methemoglobinu se přemění zpět na hemoglobin. Běžné hodnoty methemoglobinu se proto pohybují kolem 1-2 % celkového hemoglobinu (Higgins, 2006; Pizingerová, 2011).

2.3 Mechanismus přeměny methemoglobinu zpátky na hemoglobin

Aby se methemoglobin ve svém železitém stavu změnil na hemoglobin, musí být redukován zpět na železnatý, tzn. musí získat elektron. Nejčastěji je využíván systém redukujících enzymů NADH-dependentní cytochrom b5-methemoglobin reduktáza (methemoglobin reduktáza). Tento enzym se oproti krvinkám dospělého člověka vyskytuje v menším množství u dětí, proto jsou vystaveny většímu riziku otravy. Systém obsahuje tři hlavní komponenty: NADH, protein obsahující hem – cytochrom b5, a enzym – cytochrome b5 reduktáza. Elektronovým dárcem je NADH, produkt oxidace glukózy (glykolýzy). Elektrony přecházejí z NADH na cytochrome b5 a nakonec končí na methemoglobinu. Přenos je katalyzován enzymem cytochrome b5 reduktázou (Higgins, 2006).

Obrázek 3: NADPH-dependentní cytochrome b5-MetHb reduktáza



Zdroj: <https://acutecaretesting.org/-/media/acutecaretesting/articles/3d529700-183a-4eda-b227-d53127397ed0.jpg?w=398&h=122&as=1>

Alternativní cestou redukce methemoglobinu je NADPH-MHb reduktáza, která využívá NADPH vytvořeného působením glukózy-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD). Za fyziologických podmínek je tato cesta využívána jen v omezeném množství, může však být posílena přítomností exogenních dárců elektronů, jako je methylenová modř hojně využívaná při léčbě methemoglobinémie (Ludlow, 2020).

Existuje i několik antioxidantů (látek darující elektrony) přítomných v červených krvinkách, které můžou také v menší míře redukovat methemoglobin na hemoglobin, jedná se o redukovaný glutathion a kyselinu askorbovou (Higgins, 2006).

2.4 Etiologie

Methemoglobinémie může vzniknout v důsledku genetické vady, kterou dědíme po rodičích, nebo ji můžeme získat po expozici chemickými látkami či léčivými. Dělení je tedy na vrozenou (způsobenou geneticky) či získanou. Se získanou formou se můžeme setkat častěji (Anon, 2020).

2.4.1 Vrozená (geneticky podmíněná) methemoglobinémie

Dědičná methemoglobinémie je vzácné autozomálně recesivní porucha, která ovlivňuje funkci červených krvinek, konkrétně hemoglobinu. Je způsobena mutacemi v genu *CYB5R3*, jež obsahuje instrukce pro přípravu enzymu cytochrom b5 reduktáza. Z genu se produkují dvě izoformy – rozpustná, která je přítomna pouze na červených krvinkách, a izoforma vázaná na membránu, která se nachází na membráně somatických buněk. Vázaná izoforma je důležitá pro mnoho chemických reakcí, včetně štěpení různých molekul a léčiv, zároveň pro tvorbu mastných kyselin a cholesterolu (Anon, 2020).

Onemocnění se dělí dle mutací na typ I a typ II. Běžnější je typ I, který snižuje aktivitu nebo stabilitu enzymu v červených krvinkách. Následkem je neúčinná přeměna železa z železitého na železnaté, takže dochází k 10–50 % zvýšení methemoglobinu v krvinkách. Lidé mají obvykle od narození cyanózu, mohou pociťovat slabost či dušnost způsobenou nedostatkem kyslíku ve tkáních. Mohou mít také celoživotně modravě zbarvenou pleť. Bylo tomu tak například u rodiny Fugates z Kentucky. Martin Fugate a Elizabeth Smith byli nositeli genu recesivní methemoglobinémie. Společně měli 7 dětí, z toho 4 vykazovaly modré zbarvení kůže (obr. 3). V důsledku příbuzenského křížení vznikl velký rodokmen modrých jedinců. Lidé trpící methemoglobinémií typu I mají obvykle normální délku života (Lewis, 2016; Anon, 2020).

Obrázek 4: Modrá rodina z Kentucky



Zdroj: <https://dnascience.plos.org/wp-content/uploads/sites/12/legacy-featured-images/TheBluePeople-16x9.jpg>

Methemoglobinémie typu II jsou obvykle mutace vedoucí k úplné ztrátě aktivity enzymu. Důsledkem je 10-70 % zvýšení methemoglobinu v červených krvinkách. Enzym chybí ale i v jiných buňkách, včetně mozkových. Tato forma je tudíž spojena s mentální retardací a řadou neurologických abnormalit. Neurologické problémy jsou nejspíše způsobeny zhoršenou tvorbou mastných kyselin a cholesterolu, čímž se snižuje produkce myelinu. Funkce myelinu je izolace nervových buněk a podpora rychlého přenosu nervových impulsů. U dětí s tímto typem onemocnění se obvykle rozvine těžká mozková dysfunkce (encefalopatie), nekontrolované svalové napětí (dystonie) a nekontrolovatelné pohyby končetin (choreoateóza), také jim zůstává malá hlava (mikrocefalie). Mají těžké mentální postižení, takže rozeznávají tváře a blábolí, ale nemluví, mají zhoršenou motoriku, která jim neumožňuje chodit. Abnormální pohyby obličejových svalů mohou interferovat s polykáním, což může vést k potížím přijímat potravu. Lidé s recesivní vrozenou methemoglobinémií typu II obvykle nedožijí dospělosti (Anon, 2020).

Další geneticky podmíněnou methemoglobinémií jsou varianty hemoglobinu se strukturálními abnormalitami v globinové části molekuly, které se označují jako poruchy hemoglobinu M (HbM). Způsob dědičnosti je autozomálně dominantní. Dochází při ní k aminokyselinovým substitucím v alfa, beta nebo gama řetězcích, zpravidla jde o nahrazení tyrosinu buď proximálním nebo distálním histidinem. V důsledku těchto substitucí je

hemové železo stabilnější v trojmocném stavu a rozvíjí se methemoglobinémie. Defekt globinů alfa i gama se projevuje již při narození, obvykle cyanózou. V důsledku výměny fetálního hemoglobinu (HbF) za dospělý hemoglobin (HbA) mizí potíže způsobené defektem v globinu gama během několika měsíců po narození, zatímco defekt v globinu beta se začne projevovat až po této době, typicky ve věku 3-5 měsíců. Heterozygoti s poruchou hemoglobinu M mají zvýšenou hladinu MetHb a určitý stupeň cyanózy, jinak jsou asymptomatictí. Není indikována žádná terapie. Homozygotní stav není slučitelný se životem (Rehman, 2001; Glader, 2013).

2.4.2 Získaná methemoglobinémie

Získaná methemoglobinémie je výsledkem expozice látkám, které přímo či nepřímo způsobují oxidaci hemoglobinu. Expozice vede k produkci methemoglobinu a rozvoj methemoglobinémie nastává, pokud rychlost oxidace hemoglobinu na methemoglobin převyšuje schopnost těla měnit železo v hemoglobinu zpět na jeho železnatý stav, tedy pokud převyšuje redukční kapacitu enzymu methemoglobin reduktázy v erythrocytech. Některé léky či chemikálie mají přímý oxidační účinek, zatímco jiné působí přes metabolický produkt. Expozice nastává požitím, vdechnutím či absorpcí přes kůži či sliznice (Ludlow, 2020; Higgins, 2006).

Tabulka 3: Drogy nebo toxiny, které mohou způsobit rozvoj methemoglobinémie

Acetanilid	Mafenid acetát	Fenacetin
Kyselina 4-aminosalicylová	Menadion	Fenazopyridin
Dusitan amylnatý	Metoklopramid	Prilocain
Anilin	Naftalen	Primachin
Benzokain	Naftochinon	Resorcinol
Cetacaine	Oxid dusnatý	Dusičnan stříbrný
Chlorochinon	Nitrobenzen	Dusičnan sodný
Klofazimin	Nitroethan	Dusitan sodný
Dapson	Nitrofurán	Valproát
Hydroxylamin	Nitroglycerin	Sulfoamidová antibiotika
Izobutylnitrit	Nitroprusid	Trinitrotoluen
Lidokain	Paraquat	

Zdroj: <https://acute-care-testing.org/-/media/acute-care-testing/articles/99bfd6eb-07e8-448b-9f14-5caa8a225475.jpg?w=291&h=271&as=1>

2.4.3 Nejčastější příčiny získané methemoglobinémie

2.4.3.1 Dapson

Dapson se využívá jako sulfonové antibiotikum k léčbě Hansenovy choroby (též lepra nebo malomocenství), která je způsobena mikroblem *Mycobacterium leprae* nebo pro léčbu dalších dermatologických onemocnění. Také se používá k prevenci pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii (carinii)* u pacientů s potlačenou imunitou nebo u pacientů po transplantaci orgánů, zejména u pacientů, kteří netolerují sulfonamid. Dapson je téměř úplně absorbován v gastrointestinálním traktu a prochází enterohepatální cirkulací. Plazmatický poločas se pohybuje mezi 10 a 80 hodinami podle užití dávky a pouze 20 % z ní je vylučováno močí. Methemoglobinémie je známým nežádoucím účinkem. Velké riziko nastává, pokud pacient současně užije lokální anestetika, zpravidla se jedná o benzokain a lidokain. Tyto látky jsou totiž také velmi často zodpovědné za rozvoj methemoglobinémie. Existuje řada případů, kdy byla aplikována lokální anestetika amidového nebo esterového typu ve formě spreje či krému, které vyústily v život ohrožující stav během chirurgických výkonů. Proto je velmi důležité, aby pacienti vlastnili tzv. „Dapson pas“ ve kterém je uvedena jejich terapie. Pokud je potřeba provést chirurgický výkon, je dapson vysazen pár dní předem a těsně před zákrokem se doporučuje provést měření hladiny methemoglobinu (Cho, 2010; Salavec, 2017).

2.4.3.2 Lokální anestetika

Lokální anestetika jsou léky, které blokují pocit bolesti v oblasti, kde jsou podávány. Fungují na principu inhibice excitovaných nervových zakončení nebo blokují vedení na periferních nervech. Toho je dosaženo reverzibilní vazbou anestetik na sodíkové kanály a jejich deaktivací. Příliv sodíku kanály je nezbytný pro depolarizaci membrán nervových buněk a následné šíření impulsů v průběhu nervu. Jakmile nerv ztratí depolarizaci a schopnost šířit impuls, jedinec ztrácí citlivost v oblasti dodávané nervem (McLeod, 2019).

Prvním a jediným přirozeně se vyskytujícím lokálním anestetikem je kokain, sloučenina pocházející z Andských hor, západní Indie a Javy. Všechny ostatní látky jsou odvozeny synteticky. V 80. letech 19. století zavedl Koller kokain do oboru oftalmologie a Hall jej zavedl do stomatologie. Halsted jako první ohlásil užívání této látky k nervovým blokům ve Spojených státech. Prokain, první syntetický derivát kokainu, byl vyvinut v roce 1904. Lidokain, nejrozšířenější derivát kokainu, byl vyvinut v roce 1943 během 2. světové války (McLeod, 2019).

Molekulární struktura všech lokálních anestetik se skládá ze 3 složek: lipofilní aromatický kruh, intermediární esterová nebo amidová vazba a terciální amin. Aminový konec je hydrofilní a aromatický konec je lipofilní. Každá jednotlivá část přispívá k odlišným klinickým vlastnostem molekuly. Rozlišují se dvě základní třídy lokálních anestetik, aminoamidy a aminoestery. Jak už z názvu napovídá, jejich hlavní rozdíl spočívá ve vazbě. Aminoamidy mají amidovou vazbu a aminoestery esterovou. Liší se ale i v metabolismu, aminoamidy se metabolizují v játrech, zatímco aminoestery v plazmě pomocí pseudocholinesteráz. Aminoestery jsou v roztoku nestabilní a způsobují mnohem častěji alergické hypersenzitivní reakce. Mezi běžně používané aminoamidy patří: lidokain, mepivakain, prilokain, bupivakain, etidokain, ropivakain, levobupivakain. Mezi aminoestery řadíme: kokain, prokain, tetrakain, chlorprokain, benzokain. Všechna lokální anestetika, s výjimkou kokainu, jsou vazodilatancia. Vyšší vazodilatační aktivita vede k rychlejší absorpci s tím ke kratší době působení. Aby se zabránilo tomuto účinku, přidává se do anestetických roztoků adrenalin (Mcleod, 2019; Becker, 2012).

Při zvažování toxicity jakékoli třídy léků je třeba mít vždy na paměti metabolity i mateřskou látku. Zejména benzokain, prilokain a cetacain jsou známými příčinami methemoglobinémie. U prilokainu se jedná o jeho metabolit, o-toluidin, který je oxidačním činidlem (Hunter, 2011; Becker, 2012).

2.4.3.3 Methemoglobinémie spojená s užíváním drog

Návykové látky se stávají celosvětově běžnou záležitostí. V ambulancích se již pravidelně setkáváme s akutní toxicitou spojenou s rekreačním užíváním drog. Klasické toxidromy (tj. toxické syndromy) nám pomáhají rozlišit různé skupiny látek, mnohokrát se ale projevují příznaky, které nesouvisí s přímo požitou látkou. Jedním z důsledků otravy může být methemoglobinémie projevující se hypoxií, cyanózou, zrychlenou srdeční a tepovou frekvencí až ztrátou vědomí a nakonec smrtí. Může být způsobena přímo díky oxidačním účinkům těkavých dusitanů nebo látkami přídatnými například po požití kokainu (Hunter, 2011).

2.4.3.4 Poppers

Poppers slangově označuje skupinu kapalin, které jsou inhalovány díky svým afrodisiakálním a halucinogenním účinkům. Jsou to těkavé dusitany (estery kyseliny dusité) jejichž typickými představiteli jsou chemické látky amyl-nitrit, butyl-nitrit, isobutyl-nitrit nebo isopropyl-nitrit (alkyl-nitrit). Vyznačují se tedy těkavostí, sladkou vůní, kapalným

stavem a vazodilatačními účinky. Mezi žádané účinky uživatelů patří zrychlený srdeční tep, euforie, zvýšená sexuální touha a malátnost, při zvýšené expozici pozorujeme palpitaci, bolest hlavy, poruchu zraku, závrať, nevolnost a synkopu. Dusitany způsobují oxidaci hemoglobinu na methemoglobin, což vede k methemoglobinémii. První případ rozvoje onemocnění po požití dusitanu byl popsán v roce 1979. Jednalo se o 25letého muže, který si stěžoval na šedou kůži. Zjistilo se, že po požití butylnitritu mu stoupla koncentrace methemoglobinu na 18 % (Hunter, 2011).

2.4.3.5 **Kokain**

Dosud nebylo prokázáno, že samotný kokain zapříčiňuje methemoglobinémii. Existují však případy, kdy bylo onemocnění způsobeno látkami přidávanými do kokainu. Tyto přídatné látky jsou obvykle farmakologicky účinné a často jsou vybírány tak, aby napodobovaly účinky kokainu a uživatel měl tak pocit vyšší kvality a čistoty. Běžně se přidávají lokální anestetika právě z důvodu navození podobných stavů. Uživatel obvykle nemá možnost odhalit cizoložníky bez laboratorní analýzy. Někdy můžeme najít i látky inertní jako je cukr, manitol nebo laktóza. Ty se tam přidávají proto, aby se navýšila hmotnost prášku a tím se zvýšil zisk. Snížená čistota kokainu vede k častější aplikaci mnohdy většího množství, což zvyšuje i dávku přídatných látek (Hunter, 2011).

Kokain v době vývozu vykazuje obvykle čistotu > 95 %, čistota na „ulici“ je však výrazně nižší. Například ve Velké Británii se průměrná čistota pohybuje kolem 33 %, objevili se ale i případy, kdy byla ryzost kolem 5 %. Toxikologická analýza zadržených drog poskytuje obvykle kvalitativní informace o cizoložnicích přidávaných do kokainu, kvantitativní analýza se obvykle neprovádí. Studie prováděná v Římě zjistila, že v letech 1996 a 1997 byl nejčastějším přidávaným cizoložníkem lidokain. Oproti tomu ve Velké Británii v roce 1995 se prokázali přídavky lidokainu, prokainu a benzokainu. V pozdějších letech se začal hojně objevovat fenacetin; v medicíně se využíval jako analgetikum a antipyretikum avšak studie potvrdili jeho karcinogenitu. V Nizozemí si jednotlivci mohou nechat anonymně analyzovat rekreační drogy prostřednictvím Nizozemské drogové informační sítě (DIMS), které zároveň poskytují získané informace veřejným zdravotním složkám. Díky tomuto projektu se zjistilo, že frekvence vzorků obsahující fenacetin se zvýšila z 1,6 % v roce 1997 na 40,6 % v roce 2007 (Hunter, 2011).

V lékařské literatuře je hlášeno několik případů rekreačního užití kokainu spojeného s rozvojem methemoglobinémie, které způsobily lokální anestetika, zejména benzokain,

prilokain a cetakain (kombinace benzokainu, tetrakainu a aminobenzoátu), nebo fenacetin. Samotný fenacetin nezapříčiňuje rozvoj tohoto stavu, ale jeho metabolity n-hydroxyfenacetin a p-fenetidin mohou být příčinou. Existují pouze omezené informace, a tak není zcela jasné, zda k rozvoji methemoglobinémie nedochází pouze u pacientů se sníženou funkcí ledvin, kde dochází k akumulaci metabolitů. U těchto pacientů se po podání 30 mg/kg fenacetinu zvýšil methemoglobin z 0,2 % na 11,4 %. Oproti tomu, u zdravých kontrolních jedinců došlo k nárůstu z 0,7 % na 1,8 %. Nutno je také poznamenat, že když je objevena první látka spojená s rozvojem methemoglobinémie, tak vzorek nemusí být dále analyzován. První případ otravy, který lze dohledat, je z roku 1992, kdy byl muž přijat s těžkou cyanózou. Toxikologická analýza pomocí plynové chromatografie s hmotnostním spektrometrem odhalila ze vzorku moči přítomnost benzokainu, norkokainu a kokainu (Hunter, 2011).

2.4.3.6 Dusičnany a dusitany obsažené v potravinách a vodě

Dusičnany jsou přirozeně se vyskytující sloučeniny, jsou důležitou součástí zeleniny a mají potenciál se akumulovat. Hrají důležitou roli ve výživě a funkci rostlin, proto se využívají jako hnojivo, čímž nahrazují tradiční používané statkových hnojiv. Dále jsou schváleny jako potravinářská aditiva, která se běžně využívají ke konzervaci masa a pomáhají uchovávat jeho červenou barvu. Pokud není při hnojení dodržována správná zemědělská praxe, mohou dusíkaté sloučeniny znečistit podzemní a povrchové vody. Na mezinárodní úrovni bylo proto vyvinuto úsilí snížit množství dusičnanů ve vodě a v rámci Evropské unie byly zavedeny normy týkající se jakosti vod (Alexander, 2008).

Dusičnany se do těla dostanou převážně exogenně ze zeleniny, vody a jiných potravin a jen z malé části jsou endogenního původu. Dusičnany jako takové jsou relativně netoxické, ale některé jejich metabolity (dusitany, oxid dusnatý a nitrososloučeniny) mohou ohrozit lidské zdraví. Vzhledem k nepříznivým účinkům těchto metabolitů musí být i samotné dusičnany regulovány. JECFA (společný výbor expertů FAO/WHO pro potravinářská aditiva) stanovila přijatelný denní příjem dusičnanů ve výši 0 – 3,7 mg/kg tělesné hmotnosti a denní příjem dusitanů ve výši 0 – 0,07 mg/kg tělesné hmotnosti (Alexander, 2008).

Dusičnany se v rostlinách nacházejí především ve vakuolách a jsou transportovány v xylemu. Hlavní funkcí xylemu je přenos vody a živin z kořenů do listů, zatímco floém přenáší produkty fotosyntézy z listů do růstových míst rostliny. Tento systém ovlivňuje

distribuci dusičnanů mezi listy a skladovacími orgány, jako jsou hlízy a semena. Z toho vyplývá, že listová zelenina, jako je zelí, hlávkový salát a špenát, má poměrně velkou koncentraci dusičnanů, zatímco hlízy, jako jsou brambory, mrkev, pór a cibule, nebo semena a lusky, kam patří hrách a fazole, mají poměrně malé koncentrace. Dalším důsledkem tohoto systému je, že mladé listy mají nižší koncentraci než listy starší. U zelí byla prokázána největší koncentrace ve vnějších listech a mnohem menší množství dusičnanů bylo ve vnitřních listech. Koncentraci dusičnanů v zelenině ovlivňují i environmentální a zemědělské faktory, jako je vlhkost půdy, intenzita světla, teplota a přítomnost dalších hnojiv (Alexander, 2008).

Způsob skladování a zpracování zeleniny může výrazným způsobem ovlivnit koncentraci dusičnanů a dusitanů. Hladiny dusičnanů v syrové zelenině uchovávané při teplotě okolí mohou klesat, ale obsah dusitanů může stoupat. Při skladování v chladničce se v nezpracované zelenině koncentrace ani jedné látky obvykle nemění, avšak u zeleninového pyré byly hodnoty zvýšené. Proces tvorby pyré pravděpodobně uvolňuje endogenní dusičnanovou reduktázu, která způsobuje nadměrnou tvorbu dusitanů, zejména u potravin obsahujících hodně dusičnanů, jako je třeba špenát či mangold. Proto je doporučeno, aby kojencká výživa byla připravena k okamžitému použití nebo aby se uchovávala zmražená. Bylo zjištěno, že během mražení nedochází ke změnám v koncentraci ani jedné z látek (Alexander, 2008).

Vzhledem k tomu, že jsou dusičnany rozpustné ve vodě, může promývání listové zeleniny snížit jejich hodnoty o 10-15 %. Několik studií se shoduje, že u brambor se koncentrace dusičnanů i dusitanů snižuje zpracováním (mytí, loupání, oplachování). Různé studie prokázaly snížení hladiny dusičnanů při vaření zeleniny ve vodě. Hrách, zelí, fazole, mrkev, brambory a špenát ztratily během vaření 16-79 % dusičnanů (Alexander, 2008).

Kojenci mladší než 3 měsíce jsou vysoce náchylní k redukci žaludečních bakteriálních dusičnanů na dusitany, protože mají velmi malou produkci žaludeční kyseliny. Gastrointersticiální infekce mohou u kojenců vést k dalšímu zvýšení míry redukce dusičnanů na dusitany. Biotransformace dusičnanů je velmi složitá a zahrnuje redukci dusičnanů, tvorbu dusitanů, reoxidaci dusitanů na dusičnany a výsledný methemoglobin v dynamické rovnováze (Alexander, 2008).

Celkově se dusičnany nepovažují za život ohrožující, pokud se dodržují stanovené limity pro denní příjem. Největší riziko dusičnanů je konverze na dusitany, které se rozloží

na kyselinu dusitou a oxidy dusíku, zároveň mohou absorbované dusitany přeměňovat hemoglobin na methemoglobin, což může vést k rozvoji methemoglobinémie. Dusitany také přispívají k produkci nitrosaminů, z nichž některé jsou karcinogenní. EFSA ovšem došla k závěru, že ve schváleném množství neohrožují lidské zdraví. Život ohrožující situace může nastávat důsledkem kontaminace životního prostředí. Zvláštní pozornost vyžadují kojenci a malé děti, kterým by se měla zelenina správně skladovat, opracovávat a dávkovat (Alexander, 2008).

2.5 Příznaky

Methemoglobinémie může být akutní nebo chronická. Příznaky úzce souvisejí s hladinou methemoglobinu, ale jsou také pod vlivem dalších faktorů, jako je celková hladina hemoglobinu a kardiovaskulární a respirační funkce. Za fyziologickou hladinu v krvi se považuje hladina 0 až 2 %. Mírná methemoglobinémie od 2 do 10 % je obecně dobře snášena a u jinak zdravého jedince je asymptomatická. Pokud hladina stoupne nad 10-15 % projeví se tkáňová hypoxie jako cyanóza, přičemž kůže má modrý až šedý vzhled. Se zvyšujícím se methemoglobinem nad 20 % se prohlubuje cyanóza a příznaky hlubší hypoxie, které zahrnují zvýšenou srdeční frekvenci, bolesti hlavy, závratě a úzkosti. Nad 50% se označuje těžká methemoglobinémie doprovázená zvyšující se dušností a únavou. Následuje zmatek, ospalost a kóma; někdy můžeme pozorovat i záchvaty. Analýza krevních plynů odkrývá metabolickou (mléčnou) acidózu způsobenou anaerobním buněčným metabolismem. Pokud hladina methemoglobinu překročí 70 % je tato hranice zpravidla pro pacienta fatální (Higgins, 2006; Cho, 2010).

Cyanóza u pacientů s vrozenou methemoglobinémií se obvykle objevuje krátce po narození. Hemolytická anémie může následovat po léky indukované methemoglobinémii, zejména při expozici dapsonu, sulfasalazinu nebo fenacetinu. Anémii charakterizují Heinzova těla; vysrážené podjednotky hemoglobinu nebo globinu v důsledku denaturace hemoglobinu v erythrocytech a fragmentované červené krvinky. Někdy může akutní intravaskulární hemolýza vést k selhání ledvin. Hemolytická anémie se žloutenkou mohou být rysem hemoglobinu M; abnormální varianta hemoglobinu spojená s methemoglobinémií (Rehman, 2001).

Tabulka 4: *Klinické projevy methemoglobinémie v závislosti na koncentraci MetHb*

Hladina MetHb	Symptomy
< 10 %	asymptomatický
10 – 20 %	cyanóza
20 – 30 %	úzkost, bolesti hlavy, námahová dyspnoe
30 – 50 %	vyčerpání, zmatenost, závratě, tachypnoe, palpitace
50 – 70 %	bezvědomí, křeče, arytmie, acidóza
> 70 %	smrt

Zdroj: [Akutní methemoglobinémie.pdf](#)

2.6 Náchylnost novorozenců k methemoglobinémii

U dospělých jedinců zůstává zatím nejasné, proč se některým vyvine symptomatická methemoglobinémie, zatímco jiným nikoliv, a to přes vystavení účinků stejných oxidačních chemikálií či léků. Novorozenci jsou však jasně fyziologicky znevýhodnění. Existují dva hlavní důvody, které zapříčiňují jejich citlivost. Prvních 3 – 6 měsíců života obsahují krvinky novorozence spíše fetální hemoglobin (HbF) než dospělý hemoglobin (HbA) a tento fetální hemoglobin je snáze oxidován na methemoglobin. Druhým ohrožujícím faktorem je nedostatečnost enzymu červených krvinek cytochrom b5 reduktázy, který je potřebný k přeměně methemoglobinu na hemoglobin (Higgins, 2006).

2.7 Diagnostika

2.7.1 Kronenbergův test (tzv. červenohnědý test)

Tento test je velmi jednoduchý, avšak subjektivní. Kapka pacientovo krve se umístí na filtrační papír vedle kapky normální krve a očekává se, že krev, která má methemoglobin nad 10 % bude vypadat hnědě (Canning, 2011).

2.7.2 Pulzní oxymetrie

Standardní pulzní oxymetrie měří absorbanci při dvou různých vlnových délkách, 660 a 940 nm a určuje poměr oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu. Poměr každé z vlnových délek se převádí na saturaci kyslíkem pomocí kalibračních křivek. Methemoglobin zvyšuje absorpci světla na obou vlnových délkách, proto dochází k interferenci a falešným výsledkům. Výsledek potom může vypadat, že pulzní oxymetr změřil saturaci 85%; v jednom případě má pacient skutečnou hodnotu methemoglobinu 5% a v druhém

případě má jedinec hladinu 40%. Stále musíme mít také na paměti, že pulzní oxymetr neměří přímo methemoglobin (Denshaw-Burke, 2020).

V dnešní době již byly vyvinuty novější pulzní oxymetry, které měří na více vlnových délkách, a tak dokážou detekovat methemoglobinémii s přesností srovnatelnou jako CO-oxymetry (Denshaw-Burke, 2020).

2.7.3 CO-oxymetrie

CO-oxymetr se využívá jak pro stanovení oxidu uhelnatého (viz výše), tak ke stanovení methemoglobinu. Je to tedy zařízení schopné měřit koncentraci různých typů hemoglobinů v krvi pomocí spektrofotometrie s použitím různých vlnových délek. Tato technologie je založená na Lambert-Beerově zákonu. Až do poloviny 80. let 20. století byly CO-oxymetry schopny měřit frakce deoxyhemoglobinu (HHb), oxyhemoglobin (O₂Hb), karboxyhemoglobin (COHb), methemoglobin (MetHb) a sulfhemoglobin (SHb) pomocí šesti vlnových délek. Současné modely měří absorpci až při 128 vlnových délkách, což zvyšuje přesnost, minimalizuje interference nežádoucích látek a umožňuje detekci většího počtu látek. K interferenci dochází zejména po podání methylenové modře, proto není doporučeno touto metodou sledovat úspěšnost podávaného antidota (Nascimento, 2008).

2.7.4 Zkouška s kyanidem draselným

Reakce s Drabkinovým činidlem (kyanid draselný, ferikyanid draselný a hydrogenuhlícitan sodný) rozlišuje mezi methemoglobinem a sulfhemoglobinem. Obě sloučeniny vykazují hnědou barvu. MetHb reaguje s kyanidem za vzniku jasně červeného kyanomethemoglobinu, zatímco SHb s kyanidem nereaguje. Kvantitativní výsledky jsou k dispozici měření změn absorbance při vybraných vlnových délkách (Haymond, 2005).

2.7.5 Elektroforéza

Při výskytu nevysvětlitelné methemoglobinémie je třeba u pacienta zvážit výskyt abnormálního druhu hemoglobinu. Pomocí elektroforézy můžeme detekovat některé varianty HbM podle jejich relativního času migrace za různých podmínek (Haymond, 2005).

2.7.6 Aktivita reduktázy cytochromu b5

Methemoglobin reduktáza katalyzuje redukci několika substrátů spojenou s NADPH, včetně ferikyanidu. Aktivita enzymu se stanoví měřením oxidace NADH (prostřednictvím redukce ferikyanidu) při vlnové délce 340 nm spektrofotometricky. U zdravých jedinců se koncentrace pohybuje v rozmezí 10,1 – 19,4 U/g Hb. Aktivita u novoro-

zenců do 6 týdnů je obvykle 60 % aktivity dospělých. Hodnoty jako u dospělého člověka dosahují zhruba ve 4 měsících věku (Haymond, 2005; Canning, 2011).

2.8 Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnóza methemoglobinémie u malých kojenců zahrnuje cyanotické vrozené srdeční onemocnění, obvykle s přítomností pravolevého zkratu. Takové děti, které dostávají doplňkový kyslík, mají nízký parciální tlak kyslíku a nízkou vypočítanou saturaci kyslíkem, zato děti s methemoglobinémií mají vysoký parciální tlak kyslíku navzdory cyanóze a normální vypočítanou saturaci kyslíkem (Rehman, 2001).

U starších dětí je třeba odlišovat methemoglobinémií od sulfhemoglobinémie. Sulfhemoglobinémie se vyznačuje nevratnou vazbou látky obsahující síru na hemoglobin. Velké množství léků, zejména sulfoamidy a fanacetin, mohou způsobit nejen methemoglobinémií, ale právě i sulfhemoglobinémií, přestože je toto onemocnění vzácnější. Symptomy postižených jedinců bývají obvykle mírnější. Správnou diagnózu potvrdíme zvýšenou hladinou sulfhemoglobinémie buď spektrofotometricky, nebo plynovou chromatografií s hmotnostním spektrometrem. Pacienti trpící sulfhemoglobinémií nereagují na léčbu methylenovou modří (Rehman, 2001).

K rozlišení methemoglobinémie a sulfhemoglobinémie se využívá test s kyanidem draselným. Po přidání několika kapek kyanidu draselného se methemoglobin zbarví jasně červeně, ale sulfhemoglobin zůstane tmavě hnědý. Děje se tomu tak, protože dochází k vazbě methemoglobinu na kyanid čímž se vytvoří kyanomethemoglobin, který má právě jasně červenou barvu. Sulfhemoglobin je více inertní a neváže kyanid (Rehman, 2001).

2.9 Léčba

Pacientům s dědičnou methemoglobinémií typu I by se neměla podávat oxidační léčiva. Léčba je obvykle aplikována pouze k odstranění kosmetických vad (tzn. modrého zabarvení kůže) nebo z neúmyslného použití oksylichovadel. Často se pro tyto účely využívá kyselina askorbová (Ludlow, 2020).

U získané methemoglobinémie zahrnuje léčba odstranění podněcující látky a zvažování podání antidota, obvykle se jedná o methylenovou modř (2,7-tetramethyldiaminofenthiazonium chlorid). Zároveň se maskou podává kyslík, který zajistí přísun kyslíku do tkání a zvyšuje přirozenou degradaci methemoglobinu. Methylenová modř pracuje zpravidla rychle a efektivně prostřednictvím alternativní cesty redukce methemoglobinu, kde

NADPH-MetHb reduktáza redukuje methylenovou modř na leukomethylenovou modř právě díky NADPH, který se tvoří působením glukózy-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD). Leukomethylová modř působí jako donor elektronů k redukcí methemoglobinu na hemoglobin. Methylenová modř se podává intravenózně 1-2 mg/kg po dobu 5 minut. Dávka může být opakována za 30 – 60 minut podle příznaků a hladiny methemoglobinu. Tato léčba by měla být aplikována pacientům, u kterých methemoglobin v krvi přesáhne hranici 20–30 % nebo mají nižší hladiny a jsou symptomatictí. Terapie se zahajuje i v případech, kdy je množství methemoglobinu nízké, avšak pacient trpí chorobou snižující schopnost přenášet kyslík, jako jsou srdeční choroby, onemocnění plic, intoxikace oxidem uhelnatým, anémie nebo acidóza. Methemoglobinémie způsobená hemoglobinem M nereaguje na kyselinu askorbovou nebo methylenovou modř (Ludlow, 2020; Cho, 2010).

Zejména lékaři by měli mít vždy na paměti vedlejší účinky spojené s léčbou methylenovou modří. Mezi neškodné působení patří zelené či modré zbarvení moči, kdy je pouze důležité správně poučit pacienta, aby nebyl zaskočený. Závažnější vliv má samotná methylenová modř, která je oxidačním činidlem a inhibitorem monoaminoxidázy A (MAO-A). Právě díky oxidačním účinkům mohou velké dávky methylenové modře vést k hemolýze a k prohloubení methemoglobinémie, zejména u pacientů s nedostatkem G6PD. Ti totiž nemusí produkovat dostatečné množství NADPH ke snížení methylenové modře na leukomethylovou; terapie je v takových případech neúčinná. Léčba by také mohla ohrozit pacienty užívající serotonergní látky; v takových případech by došlo k rozvoji serotoninového syndromu. Zvýšená opatrnost je na místě i pokud léčíme novorozence, protože ti jsou velmi citliví na oxidační činidla. Studie prokázaly určitá rizika pro lidský plod, a proto je kupříkladu ve Spojených státech amerických methylenová modř zařazena jako nebezpečná pro těhotné Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration - FDA) (Ludlow, 2020; Rehman, 2001).

Pokud je i druhá dávka methylenové modře neúčinná, mělo by se zvážit, zda pacient netrpí deficitem G6PD nebo NADPH-MetHb reduktázy. Léčba by ovšem mohla být neúčinná i z jiného důvodu a pro upřesnění by se musely provést další laboratorní vyšetření (Ludlow, 2020).

Pokud je léčba methylenovou modří neúčinná nebo se z nějakého důvodu nedoporučuje, je další možností podání kyseliny askorbové (vitamín C), výměnná transfúze nebo hyperbarická kyslíková terapie. Kyselina askorbová funguje velmi pomalu a její vysoké

dávky jsou spojeny se zvýšeným vylučováním oxalátu močí. Pokud by pacient trpěl renální nedostatečností, mohla by vysoká dávka způsobit selhání ledvin v důsledku hyperoxalurie. N-acetylcystein, cimetidin a ketokonazol jsou experimentální léčiva v léčbě methemoglobinémie, z nichž některá vykazují dobré výsledky (Ludlow, 2020; Rehman, 2001).

PRAKTICKÁ ČÁST

3 CÍL A ÚKOLY PRÁCE

3.1 Hlavní cíl

Hlavním cílem je popsat možnosti laboratorní diagnostiky otravy oxidem uhelnatým a methemoglobinémií a názorně ukázat jejich význam a využití v praxi.

3.2 Dílčí cíle

1. Vytvořit přehled laboratorních metod využívaných v diagnostice otrav oxidem uhelnatým a methemoglobinémií a jejich kritické zhodnocení
2. Využít kazuistiky ke znázornění závažnosti těchto stavů a zhodnotit význam laboratorního vyšetření při diagnostice a kontrole léčby uvedených stavů

Informace týkající se kazuistik včetně tabulek a grafů jsem dostala od vedoucího práce anonymizované.

4 KAZUISTIKA Č. 1

4.1 Příčina hospitalizace

První kazuistika se týká muže, který byl vytažen z automobilu kolemjdoucím. 36letý muž měl pomocí hadice zavedené výfukové plyny do kabiny. Byl ihned transportován na urgentní příjem do fakultní nemocnice.

4.2 Anamnéza

Dle lékařských záznamů se pacient s ničím neléčí, trpí však chronickým abúzem etanolu a patologickým hráčstvím.

4.3 Fyziologické funkce při příjmu

Pacient je somnolentní, nevyhoví výzvě, bez nutnosti zajištění dýchacích cest. Z dechu je cítit alkohol. Hydratace přiměřená. Dýchání sklípkové, čisté, akce srdeční pravidelná 110/min. Saturace O₂ naměřená pulzním oxymetrem 98 %.

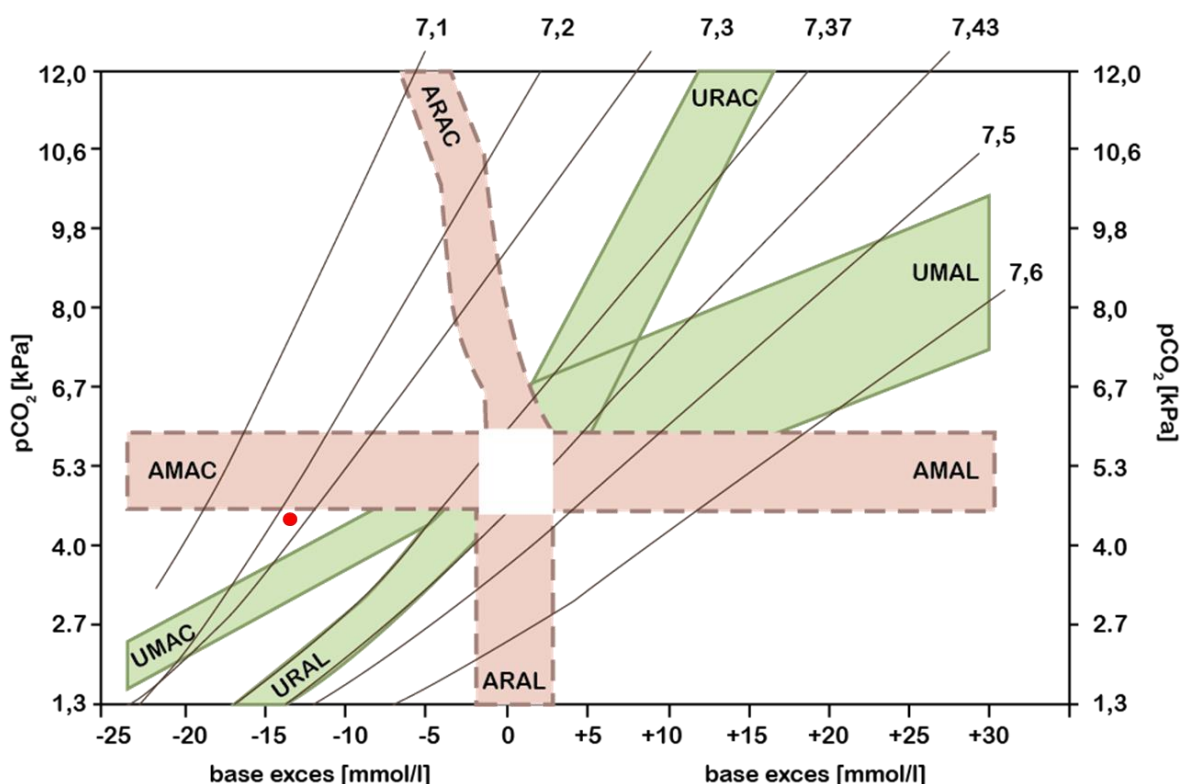
Tabulka 5: Vstupní laboratorní nálezy

Analyt	Výsledek pacienta	Referenční rozmezí	Jednotka
pH	7,23	7,36 – 7,44	
pCO ₂	4,5	4,8 – 5,8	kPa
BE	-13,6	0 ± 2,5	mmol/l
Laktát	10,7	0,5 – 2,2	mmol/l
Na ⁺	138	132 - 142	mmol/l
Glukóza	5,7	3,6 – 5,6	mmol/l
Urea	3,3	2,5 – 8,0	mmol/l
Osmolalita	338	275 - 295	mmol/kg
Etanol	2,5	0	g/l
pO ₂	22,8	11,1 – 14,4	kPa
O ₂ Hb	98	0,95 – 0,99	
COHb	0,357	0 – 0,050	
SO ₂	0,62	0,95 – 0,99	

4.4 Vyhodnocení laboratorních výsledků

Pacient trpí částečně kompenzovanou metabolickou acidózou. Lze to určit z diagnostického kříže dle Engliše. Poznali bychom to i ze snížené hodnoty pH a base excess (BE) oproti fyziologickým hodnotám při jen mírně sníženém $p\text{CO}_2$. Snížené pH krve značí acidémii. Base excess (neboli nadbytek bází) hodnotí metabolickou složku ABR. Pokud je tato hodnota záporná jako u našeho pacienta, svědčí pro metabolickou acidózu. Hodnota BE -13,6 mmol/l označuje kolik mmolů silné zásady bychom museli přidat k 1 litru krve, aby se pH krve upravilo na hodnotu 7,4. Organismus se obvykle snaží kompenzovat poruchu a snaží se udržet pH o hodnotě 7,4. Při metabolických poruchách je kompenzace zajištěná plicemi pomocí hyperventilace, která vede k hypokapnii s projevem snížení hodnot $p\text{CO}_2$. Náš pacient měl hodnotu $p\text{CO}_2$ jen mírně sníženou – kompenzace byla tedy jen částečná.

Graf 6: Hodnocení acidobazické rovnováhy podle Engliše; vstupní hodnoty našeho pacienta označeny červeným bodem.



Užité zkratky: A = akutní, U = ustálená (plně kompenzovaná) porucha, MAC = metabolická acidóza, MAL = metabolická alkalóza, RAC = respirační acidóza, RAL = respirační alkalóza

U pacienta pozorujeme zvýšené hodnoty laktátu, COHb (karboxyhemoglobin) a sníženou hodnotu SO_2 (saturace hemoglobinu kyslíkem). Laktát je koncový produkt anaerobního metabolismu glukózy. Existují dvě příčiny jeho zvýšení, které vede k laktátové acidóze. První typ pozorujeme při svalové zátěži či anémii, kdy je zachován poměr laktát/pyruvát. Zvýšený poměr laktát/pyruvát nastává u druhého typu laktátové acidózy a je spojený s nedostatečným zásobováním tkání kyslíkem, akutní hypoxií nebo cirhózou, při které dochází ke snížení perfuse jater a tím se snižuje schopnost metabolizovat produkovaný laktát. Karboxyhemoglobin vzniká vazbou oxidu uhelnatého a hemoglobinu. Takový hemoglobin nedokáže přenášet kyslík. Saturace hemoglobinu kyslíkem neboli funkční saturace vyjadřuje podíl oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu (podíl oxygenovaného hemoglobinu ke koncentraci hemoglobinu schopného vazby kyslíku). Pokud hodnotíme typ hypoxie, jedná se o hypoxii anemickou: krev nebyla schopna dodat ke tkáním kyslík.

Podíl oxyhemoglobinu (O_2Hb) k celkovému hemoglobinu neboli **frakční saturace** je jen 0,62, tedy snížená, parciální tlak kyslíku je zvýšený (způsobeno inhalací vzduchu se zvýšeným podílem kyslíku) a poměr O_2Hb k hemoglobinu schopnému přenášet kyslík neboli **funkční saturace** je 0,98, tedy v normě, a to i při měření pulzním oxymetrem. Pulzní oxymetr měří oxyhemoglobin spolu s COHb (mají podobná absorpční spektra), a proto u intoxikací CO vychází falešná zvýšená saturace hemoglobinu. Existují však pulzní oxymetry, které ukážou saturaci hemoglobinu správně; patří k nim např. Masimo rainbow Pulse CO-oximeter, který měří při 7 vlnových délkách spolu s využitím speciálních filtrů.

Saturaci lze vypočítat z pO_2 , ale u intoxikací je tento výpočet zatížený značnou chybou, oproti tomu při přímém měření v laboratoři jsou výsledky správné. Na nemocné, kteří jsou intoxikováni oxidem uhelnatým anebo trpí methemoglobinémií, nám nejlépe poukáže parametr frakční saturace, tedy poměr oxyhemoglobinu k celkovému hemoglobinu včetně tzv. dyshemoglobinů. Dyshemoglobiny nejsou schopné přenášet kyslík, jedná se o karboxyhemoglobin – COHb a methemoglobin – metHb. Na jejich přítomnost musíme vždy myslet, jestliže frakční saturace ukáže sníženou hodnotu a funkční saturace je normální.

Vstupní hodnota vysoce senzitivního kardiálního troponinu (hs-cTnT) byla 10 ng/l a při kontrolním odběru stoupla na 110 ng/l. Hodnota 99. percentilu u zdravé populace je 14 ng/l. Výše myoglobinu v séru dosahovala 141 μ g/l, přitom horní referenční mez pro muže je 72 μ g/l. Byla vyšetřena EKG křivka, která byla bez ložiskových změn. Nárůst

koncentrace cTnT svědčí o tom, že pacient prodělal akutní non-Q infarkt myokardu 2. typu při akutním stavu podle 4. univerzální definice infarktu myokardu, kdy je infarkt způsobený dysbalancemi požadavků a možností zásobení srdce z různých příčin za účasti nezměněných věnčitých tepen. U pacienta byla ischemie myokardu způsobena intoxikací oxidem uhelnatým.

Z dechu pacienta byl cítit alkohol. Naměřili jsme 2,5 g/l etanolu v krvi. Abychom vyloučili otravu jiným alkoholem, jako je například metanol nebo etylenglykol, je zapotřebí vypočítat osmolalitu a poté osmolality gap (osmotickou mezeru).

Osmolalita se počítá podle sérové koncentrace Na, glukózy a močoviny (urea):

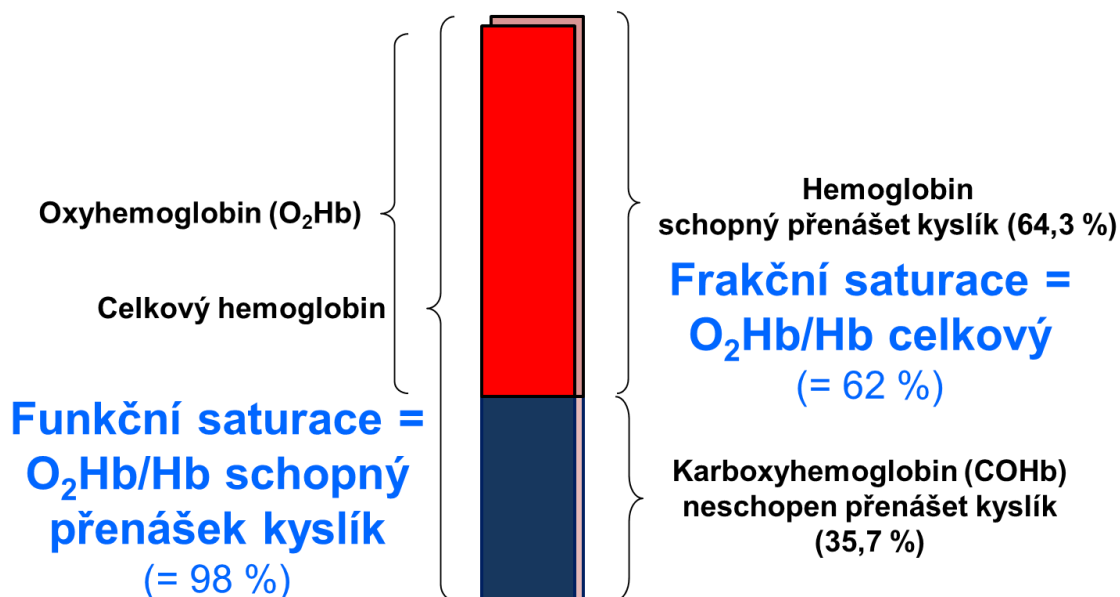
$$\text{osmolalita vyp.} = 2 * Na + \text{glukóza} + \text{urea} = 2 * 138 + 5,7 + 3,3 = 285$$

Osmolality gap se počítá jako naměřená osmolalita minus vypočítaná osmolalita:

$$\text{osmolality gap} = 338 - 285 = 53$$

Osmolality gap je 53, což odpovídá koncentraci ethanolu 2,3 g/l (53/23). Měřená koncentrace alkoholu je 2,5 g/l; obě hodnoty jsou prakticky totožné, proto nepředpokládáme přítomnost jiné látky.

Graf 7: Vysvětlení pojmu funkční a frakční saturace u pacienta



4.5 Léčba

Pacient byl léčen vdechováním kyslíku při normálním tlaku (normobarická oxygenoterapie).

Kontrolní odběr byl proveden 5 hodin po příjmu pacienta: ukázal snížení COHb na hodnotu 0,007 a SO₂ stoupla na 0,94. Léčba kyslíkem se tedy ukázala jako účinná.

4.6 Závěr

Anamnéza nemocného byly velmi suspektní z intoxikace oxidem uhelnatým (v kombinaci s intoxikací etanolem). Laboratorní výsledky obě intoxikace prokázaly, dominovala otrava oxidem uhelnatým s hypoxií tkání a metabolickou laktátovou acidózou. Pokles saturace hemoglobinu kyslíkem se projevil i sníženým zásobením myokardu kyslíkem; stav byl hodnocen jako akutní non-Q infarkt myokardu 2. typu podle 4. univerzální definice infarktu myokardu. Po nasazení oxygenoterapie se hodnoty karboxyhemoglobinu snižovaly, zároveň se zvýšila saturace hemoglobinu kyslíkem a pacient přestal trpět hypoxií.

4.7 Diagnózy

T58 – Toxický účinek oxidu uhelnatého

E872 – Acidóza

I21 – Akutní infarkt myokardu

T51.0 - Toxický účinek alkoholu

5 KAZUISTIKA Č. 2

5.1 Příčina hospitalizace

Malý chlapec (2,5 roku) byl přivezen na JIP dětské kliniky FN v Plzni s těžkou cyanózou. Měl kolísavý stav vědomí a opakovaně zvracel.

5.2 Anamnéza

Hoch byl ze 2. rizikové gravidity a spontánní porod se uskutečnil ve 32. týdnu těhotenství záhlavím, porodní hmotnost byla 2000 g a délka 46 cm, Apgar skóre 9-10-10 bodů. Poté došlo k postupnému rozvoji dyspnoe, kdy bylo nezbytné aplikovat surfaktant. Na ventilační podpoře strávil dohromady 4 dny a poté se 3 dny aplikovala oxygenoterapie. Z novorozeneckého oddělení byl propuštěn ve věku 3 týdnů. Další vývoj normální, v šesti měsících byl vyřazen z evidence.

Nemocnost nízká a trvale neužívá žádné léky.

5.3 Fyziologické funkce při příjmu

Při přijetí trpěl hoch významnou cyanózou s bledostí – saturace 58 %, porucha vědomí se střídáním významného negativizmu se somnolencí - 10 bodů dle Glasgowské stupnice hloubky bezvědomí a opakovaně zvracel. Byl afebrilní, oběhově a ventilačně stabilní, s mírnou tachykardií – HR 160/min, normotenzní – NIBP 110/60 torrů, eupnoický – BR 22/min. Ostatní fyzikální nálezy byly normální, až na hepatomegalii přesahující 2 cm pravý žeberní oblouk.

Odebrala se krev na vyšetření krevních plynů a ABR, výsledky níže (viz tabulka č. 6). Krev byla hnědé barvy.

Tabulka 6: Vyšetření krevních plynů při vstupu a po léčbě

Analyt	Při příjmu	Po léčbě	Referenční rozmezí	Jednotka
	11.10., 21.20 h	12.10., 6.20 h		
pH	7,05	7,39	7,36 – 7,44	
pCO ₂	9,9	4,7	4,8 – 5,8	kPa
HCO ₃ ⁻	19,9	21,3	24,0 ± 2,0	mmol/l
BE	-9,2	-3,4	0 ± 2,5	mmol/l
O ₂ Hb	1,00	0,99	0,95 – 0,99	
SO ₂	0,42	0,98	0,95 – 0,99	
Laktát	6,51	1,72	0,5 – 2,2	mmol/l

5.4 Vyhodnocení laboratorních výsledků

Dle laboratorních výsledků bylo zjištěno snížené pH a base excess a zároveň zvýšený parciální tlak oxidu uhličitého, což značí dle Englišova kříže kombinaci metabolické a respirační acidózy. Zvýšený laktát značí v tomto případě akutní hypoxii. Také byla zjištěna snížená hodnota SO₂ (saturace hemoglobinu kyslíkem). Funkční saturace (= O₂Hb/Hb schopný přenos kyslíku) byla 1,00 a frakční saturace (= O₂Hb/Hb celkový) činila 0,42. Rozdíl mezi funkční a frakční saturací vedl k podezření na přítomnost dyshemoglobinu, tzn. karboxyhemoglobinu nebo methemoglobinu. Matka dítěte vyloučila možnost otravy oxidem uhelnatým, léky dítě nedostávalo a bylo pod neustálým dohledem – vyloučení náhodně otravy jedem. K večeři měl hoch asi 500 ml pokrmu ze syrové zeleniny koupené na trhu, poté byl uložen ke spánku a po 15 minutách začal být cyanotický. Byla provedena krevní analýza spektrofotometrickým přístrojem ABL 735 firmy Radiometer, která potvrdila vysoké hodnoty methemoglobinu, a to nad hodnotu 0,3, tj. > 30 %. Přístroj nedokáže vyčíslit vyšší hodnoty, ale vzhledem ke klinickým příznakům a výsledkům krevních plynů se skutečná hodnota methemoglobinu odhaduje na více než 0,5, tj. > 50 %.

5.5 Léčba

Bylo nutné ihned zajistit dýchací cesty tracheální intubací a zahájení umělé plicní ventilace s iniciálně vysokou koncentrací kyslíku. Poté byla po zjištění přítomnosti methemoglobinu zahájena intravenózní léčba antidotem tj. methylenovou modří. Obsah žaludku byl odsán ihned při příjetí a také mu bylo opakovaně podáno medicínální uhlí.

Po 8 hodinách léčby se hladina methemoglobinu snížila na 1 % a došlo také k normalizaci frakční saturace hemoglobinu na 0,98. Postupně se srovnávaly veškeré hladiny krevních plynů do fyziologických hodnot. Pacient propuštěn v dobrém stavu domů po 9denní hospitalizaci.

Při přijetí byl pacientovi proveden rtg plic, kde bylo zastřeno apikálně vpravo. Kvůli podezření z aspirace žaludečního obsahu byl hoch léčen antibiotiky. Za 36 hodin byla provedena kontrola, při které byl nález v pořádku. Kultivačně se z tracheálního aspirátu prokázal *Streptococcus pneumoniae*. Parametry zánětu však zůstaly nízké. Po 36 hodinách bylo možné pacienta extubovat.

5.6 Závěr

Laboratorní výsledky prokázaly vysokou koncentraci methemoglobinu a laktátovou acidózu. U pacienta se určila diagnóza methemoglobinémie, která byla získaná ze zeleniny koupené na trhu. Dodatečně byla druhá dýně pocházející od stejného farmáře laboratorně otestována na obsah dusičnanů. Norma pro tuto zeleninu je 700 mg/kg, u vzorku se však prokázaly hodnoty 1270 mg/kg, navíc dýně byla zpracována jako pyré, což může vést k dalšímu zvýšení koncentrace. Pacient byl intubován, byla mu nasazena oxygenoterapie a aplikováno antidotum methylenová modř, což vedlo ke zvýšení saturace a obnově fyziologických hodnot.

5.7 Diagnózy

D748 - Methemoglobinémie – akutní > 30%

T659 – Toxický účinek jiných a neurčených látek – toxický účinek neurčené látky

J690 – Pneumonie vpravo způsobená potravou a zvratky

J969 – Respirační selhání, NS

X4900 – Náhodná otrava jinými a NS chemikáliemi a škodlivými látkami a expozice – domov

R230 – Cyanóza

R400 – Porucha vědomí

Q257 – Mírná hemodynamicky nevýznamná stenóza plicnice

ZÁVĚR

Bakalářská práce přináší přehled o problematice otrav oxidem uhelnatým a látkami, přeměňujícími hemoglobin na methemoglobin. Ukazuje příčiny otrav, jejich příznaky a léčbu. Podrobně si všímá laboratorní diagnostiky těchto otrav a jejich možných komplikací.

Závěrečné dvě kazuistiky mají za cíl dokumentovat na konkrétních případech skutečnosti, zmiňované v teoretické části práce.

Otravy oxidem uhelnatým bývají nejčastěji náhodné, ale někdy přicházejí v úvahu i sebevražda; to byl případ našeho nemocného. Laboratorní diagnostika zde musela řešit kombinovanou otravu oxidem uhelnatým a ethanolem. Otrava oxidem uhelnatým byla v tomto případě jasná podle okolností, za kterých byl pacient nalezen; laboratorní vyšetření ji jen potvrdilo a určilo její tíži. V laboratorním vyšetření je dobře vidět významný rozdíl mezi výsledkem funkční a frakční saturace hemoglobinu kyslíkem, který vždy doprovází tzv. dyshemoglobinémie. Je dokumentována laktátová acidóza; hladina laktátu má u otravy oxidem uhelnatým i prognostický význam. Nemocný měl známky poškození myokardu, které byly označeny jako infarkt myokardu 2. typu, tedy způsobený nepoměrem mezi potřebou kyslíku a jeho dodávkou do myokardu, nejednalo se tedy o uzávěr věnčité tepny.

V experimentu na izolovaných kardiomyocytech potkanů bylo prokázáno, že oxid uhelnatý se váže na myoglobin – vzniká karboxymyoglobin (Wittenberg a Wittenberg, 1993). Ten nemůže přijímat kyslík a výsledkem je významně snížená produkce ATP v mitochondriích kardiomyocytů. Při otravě oxidem uhelnatým dochází tedy k poškození myokardu nejen tím, že krev, která jím protéká, přináší méně kyslíku, ale i přímým toxickým účinkem na buňky srdečního svalu. Proto se poškození myokardu projeví i u mladých lidí.

Druhá kazuistika popisuje dětského pacienta s methemoglobinémií. Tato otrava bývá nejčastěji náhodná, způsobená dusičnany v potravě nebo některými léky, které vedou k oxidaci Fe(II) na Fe(III); z hemoglobinu tak vzniká methemoglobin. V našem případě to byly dusičnany, obsažené v nadměrné koncentraci v dýni z farmářských trhů. Kazuistika dokumentuje otravu u dítěte, kde je tato otrava mnohem závažnější než u dospělých, a to pro neschopnost dětí redukovat methemoglobin zpět na hemoglobin.

I zde byla přítomna laktátová acidóza, tentokrát kombinovaná s acidózou respirační, a rozdíl mezi výsledkem funkční a frakční saturace hemoglobinu kyslíkem; v našem případě spolu s klinickým obrazem (cyanóza) upozornil na přítomnost dyshemoglobinu.

6 BIBLIOGRAFIE

ALEXANDER, Jan, Diane BENFORD, Andrew COCKBURN et al., 2008. Nitrate in vegetables - Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). *EFSA Journal* [online]. Italy: John Wiley & Sons, **6**(6), 1-79 [cit. 2021-01-10]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.689>

ANON. Forensic Toxicology: Carbon Monoxide by Microdiffusion (qualitative). *NYC Office of Chief Medical Examiner* [online]. New York: Forensic Toxicology [cit. 2020-11-01]. Dostupné z: <https://www1.nyc.gov/site/ocme/services/toxicology-technical-manuals.page>

ANON, 2017. Carbon monoxide. *Science Clarified* [online]. [cit. 2020-08-08]. Dostupné z: <http://www.scienceclarified.com/Ca-Ch/Carbon-Monoxide.html>

ANON, 2020. *Autosomal recessive congenital methemoglobinemia* [online]. 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894: U.S. National Library of Medicine [cit. 2020-12-16]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/autosomal-recessive-congenital-methemoglobinemia/>

BECKER, Daniel E. a Kenneth L. REED, 2012. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Anesthesia Progress* [online]. **59**(2), 90-102 [cit. 2021-01-13]. ISSN 0003-3006. Dostupné z: doi:10.2344/0003-3006-59.2.90

BEUTLER, E. a C. WEST, 1984. Simplified determination of carboxyhemoglobin. *Clinical Chemistry* [online]. **30**(6), 871-874 [cit. 2020-11-01]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1093/clinchem/30.6.871>

BUBOLTZ, Jerome B., 2020. *StatPearls: Hyperbaric Treatment Of Carbon Monoxide Toxicity* [online]. United States: Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing [cit. 2021-01-10]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470531/>

CANNING, Joshua a Michael LEVINE, 2011. Case Files of the Medical Toxicology Fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: Methemoglobinemia Following Dapsone Exposure. *Journal of Medical Toxicology*

[online]. 7(2), 139-146 [cit. 2021-01-26]. ISSN 1556-9039. Dostupné z: doi:10.1007/s13181-011-0151-9

DENSHAW-BURKE, Mary, 2020. Methemoglobinemia Workup. *Medscape* [online]. [cit. 2021-01-26]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/204178-workup>

EICHHORN, Lars, Marcus THUDIUM a Björn JÜTTNER, 2018. The diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. *Deutsches Aerzteblatt* [online]. 115(51-52), 863-870 [cit. 2021-01-10]. ISSN 1866-0452. Dostupné z: doi:10.3238/arztebl.2018.0863

GLADER, Bertil, 2013. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics* [online]. 6rd ed. California, US: Academic Press, s. 1-25 [cit. 2021-01-11]. ISBN 978-0-12-383834-6. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123838346000768>

GÖZÜBÜYÜK, Atilla, Huseyin DAG, Alper KACAR, Yakup KARAKURT a Vefik ARICA, 2017. Carbon monoxide intoxication epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation and treatment during childhood, in newborn and fetus. *Northern Clinics of Istanbul* [online]. 4(1), 100-107 [cit. 2020-08-10]. ISSN 21484902. Dostupné z: doi:10.14744/nci.2017.49368

HÁJEK, Michal, 2009. Diagnostický a léčebný standard otravy oxidem uhelnatým. *Česká společnost hyperbarické a letecké medicíny* [online]. [cit. 2020-11-11]. Dostupné z: https://urgmed.cz/wp-content/uploads/2019/03/2009_co.pdf

HÁJEK, Michal, 2017. Intoxikace oxidem uhelnatým. *Hydrobarická medicína*. Praha: Mladá fronta, s. 224-263. ISBN 978-80-204-4235-2.

HAMPSON, Neil B., 2016. U.S. Mortality Due to Carbon Monoxide Poisoning, 1999–2014. Accidental and Intentional Deaths. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. New York: American Thoracic Society, 193(10), 1768-1774 [cit. 2020-08-10]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201604-318OC>

HAYMOND, Shannon, Rohit CARIAPPA, Charles S EBY a Mitchell G SCOTT, 2005. Laboratory Assessment of Oxygenation in Methemoglobinemia. *Clinical Chemistry* [online]. 51(2), 434-444 [cit. 2021-01-26]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.035154>

HIGGINS, Chris, 2006. Methemoglobin. *Acutecaretesting.org* [online]. Denmark: Radiometer Medical Aps [cit. 2021-01-06]. Dostupné z: <https://acutecaretesting.org/en/articles/methemoglobin>

HUNTER, Laura, Laura GORDGE, Paul I. DARGAN a David M. WOOD, 2011. Methaemoglobinaemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: a review. *British journal of clinical pharmacology* [online]. The British Pharmacological Society, **72**(1), 18-26 [cit. 2021-01-13]. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03950.x

CHO, Sam Soon, Yong Duck PARK, Jae Hoon NOH, Kyoung Oh KANG, Hee Jung JUN a Jin Sun YOON, 2010. Anesthetic experience of methemoglobinemia detected during general anesthesia for gastrectomy of advanced gastric cancer -A case report-. *Korean Journal of Anesthesiology* [online]. Seoul, Korea: Korean Society of Anesthesiologists, **59**(5), 340-343 [cit. 2020-12-18]. Dostupné z: <https://ekja.org/journal/view.php?doi=10.4097/kjae.2010.59.5.340>

LEWIS, Ricki, 2016. Finding The Famous Painting of the Blue People of Kentucky. *DNA Science* [online]. San Francisco, California, US: PLOS [cit. 2020-12-16]. Dostupné z: <https://dnascience.plos.org/2016/09/22/finding-the-famous-painting-of-the-blue-people-of-kentucky/>

LINHART, Igor, 2012. *Toxikologie: Interakce škodlivých látek s živými organismy, jejich mechanismy, projevy a důsledky*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. ISBN 978-80-7080-806-1.

LUDLOW, John, Richard WILKERSON a Thomas NAPPE, 2020. *StatPearls: Methemoglobinemia* [online]. United States: Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, September 4, 2020 [cit. 2021-01-10]. 101708961. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537317/>

LUCHINI, Paulo, Jaime LEYTON, Maria STROMBECH, Julio PONCE, Maria JESUS a Vilma LEYTON, 2009. Validation of a Spectrophotometric Method for Quantification of Carboxyhemoglobin. *Journal of Analytical Toxicology* [online]. **33**(8), 540-544 [cit. 2020-11-01]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1093/jat/33.8.540>

MCLEOD, Ian K., 2019. Local Anesthetics. *Medscape* [online]. [cit. 2021-01-12]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/873879-overview#showall>

NASCIMENTO, Tatiana Souza do, Rodrigo Otávio Lami PEREIRA, Humberto Luiz Dias de MELLO a José COSTA, 2008. Metemoglobinemia: do diagnóstico ao tratamento. *Rev. Bras. Anesthesiol* [online]. **58**(6), 651-664 [cit. 2021-01-26]. 1806-907X. Dostupné z: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942008000600011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt#back

PIZINGEROVÁ, Kateřina, Jiří FREMUTH, Lumír ŠAŠEK et al., 2011. Akutní methemoglobinemie – závažná alimentární intoxikace zeleninou koupenou na trhu. *Pediatric pro praxi* [online]. **12**(4), 267-269 [cit. 2021-01-11]. Dostupné z: https://www.pediatricpropraxi.cz/artkey/ped-201104-0011_Akutni_methemoglobinemie-zavazna_alimentarni_intoxikace_zeleninou_koupenou_na_trhu.php

RACEK, Jaroslav, 2006. Základy toxikologie. *Klinická biochemie*. 2. přepracované vydání. Praha: Galén, s. 293-296. ISBN 80-7262-324-9.

REHMAN, H. U., 2001. Methemoglobinemia. *Western Journal of Medicine* [online]. **175**(3), 193-196 [cit. 2021-01-10]. ISSN 00930415. Dostupné z: [doi:10.1136/ewj.175.3.193](https://doi.org/10.1136/ewj.175.3.193)

ROSE, Jason, Ling WANG, Quinzi XU, Charles MCTIERNAN, Sruti SHIVA, Jesus TEJERO a Mark GLADWIN, 2016. Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. New York: American Thoracic Society, **195**(5), 596–606 [cit. 2020-11-28]. Dostupné z: [doi:https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1275CI](https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1275CI)

SALAVEC, M. a N. BOŠTÍKOVÁ, 2017. Sulfony v dermatologii. *Česko-slovenská dermatologie* [online]. Praha: Olympia, a. s., **92**(4), 155-175 [cit. 2021-01-12]. ISSN 1805-448X. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-dermatologie/2017-4/sulfony-v-dermatologii-62644>

SHPRECHER, David a Lahar MEHTA, 2010. The Syndrome of Delayed Post-Hypoxic Leukoencephalopathy. *NeuroRehabilitation* [online]. **26**(1), 65-72 [cit. 2021-01-09]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2835522/>

ŠVELA, Kamil a Pavel ŠEVČÍK, 2011. *Akutní intoxikace a lékové poškození v intenzivní medicíně*. 2. doplněné a aktualizované vydání. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3146-9.

WIDDOP, Brian, 2002. Analysis of carbon monoxide. *Annals of Clinical Biochemistry* [online]. **39**(4), 378-391 [cit. 2021-11-01]. Dostupné z: doi:<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1258/000456302760042146>

WITTENBERG BA, WITTENBERG JB. Effects of carbon monoxide on isolated heart muscle cells. *Res Rep Health Eff Inst* 1993;62:1-12