

Tab. 1. Léky vyvolávající methemoglobinemii (volně dle (29))

Analgetika a antipyretika	fenacetin, acetaminofen (paracetamol), fentanyl, celecoxib
Antikonvulziva	fenobarbital, fenitoin, valproát
Antiinfektiva	sulfonamidy, dapson, clofazimin, nitrofurantoin, chlorochine, primaquine, rifampicin
Psychofarmaka	trazodon
Vazodilatačně působící léky	nitroglycerin, izosorbid-dinitrát, nitroprusid sodný, oxid dusný
Vitaminy	vitamin K3
Topická anestetika	benzokain, lidocain, prilocain
Ostatní	metylenová modř (ve velkých dávkách nebo u jedinců u deficitem G6PD), metoslopramid, rasburikáza, plody bobu obecného (Vicia Faba)

Tab. 2. Příznaky methemoglobinemie (volně dle (30))

koncentrace methemoglobinu v %	symptomy
pod 10%	bez příznaků
10–20%	cyanóza, hnědé zbarvení kůže
20–30%	úzkost, únava, bolesti hlavy, světlolachost, tachykardie
30–50%	únava, zmatenost, nevolnost, tachypnoe
50–70%	koma, křeče, maligní arytmie, acidóza
70% a více	smrt

moglobinu (10). Vliv kardiálních a plicních komorbidit je ještě menší (6). Dopad renální insuficience se v jednotlivých studiích liší (6, 7). U naší pacientky byly splněny obě nejrizikovější podmínky.

Hemodialýza a methemoglobinemie

Ve světové literatuře je uváděno několik případů, kdy se u pacientů na hemodialýze (HD) vyvinula methemoglobinemie. U ambulantních pacientů na domácí dialýze byla příčinou kontaminace vody v domácím zdroji, nejčastěji ve studni (11). U hospitalizovaných pacientů na kontinuální náhradě funkce ledvin byla jako příčina identifikována neadekvátní clearance chloraminu z vodovodního řadu (12, 13). Řešením byla v obou případech výměna filtru. U nás na JIP filtr měněn nebyl a ani u nikoho s předchozích či následujících pacientů se klinické známky methemoglobinemie nerozvinuly.

Projevy methemoglobinemie

Klinické projevy methemoglobinemie jsou závislé na hladině methemoglobinu. Prvním projevem je modré či modrohnědé zbarvení kůže. Methemoglobin, na rozdíl od jasně červeného hemu, je totiž tmavý, což dává krvi, v závislosti na koncentraci, namodralou až čokoládově hnědou barvu. U lehčích, především vrozených, poruch se jedná o jedinou klinickou známku. Pokud je porucha vrozená, může být toto zbarvení kůže trvalé. Z oblastí s vysokou prevalencí RCM jsou známy celé „modré rodiny“.

S narůstající koncentrací methemoglobinu se začínají projevovat i symptomy z tkáňové hypoxie (Tab. 2).

Terapie

Základem léčby methemoglobinemie je ukončení účinku vyvolávajícího agens, nejčastěji se totiž setkáme se získanou methemoglobinemii. Léčbou první volby je podání metylenové modři (methylthionium chloride) a donorů elektronů (kyselina askorbová, riboflavin),

kteří mohou pomoci cestou NADPH methemoglobinreduktázy zbavit se organismu nadbytku methemoglobinu. Terapie má být zahájena u symptomatických pacientů s hladinou > 20% MetHb, u asymptomatických > 30% MetHb (14).

Kyselina askorbová

Kyselina askorbová je silné redukční činidlo a účastní se celé řady enzymových reakcí. Nabízí se proto jako ideální terapeutická možnost methemoglobinemie. Není překvapivé, že se v této indikaci používá již od poloviny minulého století (15). Dávkování u methemoglobinemie není ustálené a jednotlivé studie nabízí různá dávkovací schémata (300 mg/kg i.v. bolus, 300 mg i.v. během 24 hod, a 10 g i.v. IV během 6 hod) (16).

Stejně jako dávkování, není zcela jasná ani pozice kyseliny askorbové v terapeutickém algoritmu. Lékem první volby je u RCM I. typu, kdy veškerý požadovaný efekt je „kosmetické“ odstranění cyanózy. V literatuře existuje vesměs shoda, že může být lékem volby pro získanou methemoglobinemii v regionech či subpopulacích, kde je vysoká prevalence deficitu G6PD, pro riziko hemolytické anemie po podání metylenové modři těmto pacientům (viz dále) či u pacientů s renální insuficiencí a těhotných (17). Ve kterých situacích by již kyselina askorbová neměla být použita jako lék volby, není přesně známo. Dle některých autorů by to mělo být určeno klinickým stavem pacienta (18), jiné zdroje udávají cut off limity 20% methemoglobinu + přítomnost symptomů (19) či 30% methemoglobinu bez ohledu na symptomy (20).

Metylenová modř

Metylenová modř je obecně akceptována jako terapie volby pro většinu pacientů. Pomocí NADPH-methemoglobin reduktázy je redukována na leukomethylenovou modř. Ta dále vystupuje jako donor elektronů, což vede k redukci methemoglobinu na hemoglobin.

K přeměně methylenové modři na leukomethylenovou modř je třeba koenzym NADPH vznikající při metabolismu glukózy pentózofosfátovou drahou (ve které je G6PD prvním a rychlost limitujícím enzymem). To je důvodem, proč metylenová modř u pacientů s deficitem G6PD nejen nefunguje, ale může sama vést k hemolýze či methemoglobinemii (de novo vznikající či prohloubení preexistující methemoglobinemie). Methemoglobinemie indukovaná metylenovou modří dle dostupných literárních údajů reaguje na podání kyseliny askorbové (21).

Doporučené dávkování je 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti podávané krátkou 5minutovou infuzí. Dávku je možné po hodině opakovat při případě rekurentních či perzistujících symptomů, nebo pokud methemoglobin zůstává výrazně zvýšený (22).