

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Přírodovědecká fakulta

Toxické hemolytické anémie

Bakalářská práce

Vendula Zemanová

Školitel: MUDr. Pavel Hausdorf

České Budějovice 2014

Zemanová. V., 2014: Toxické hemolytické anémie [Toxic hemolytic anemias. Bc. Thesis, In Czech] – 71 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Annotation:

This thesis deals with toxic hemolytic anemias which are often unheeded. There are described laboratory signs of hemolytic anemias, their dividing into the various groups and it focuses mainly to toxic and drug-related hemolytic anemias and their causations.

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně, pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích, 8. 12. 2014.

.....
Vendula Zemanová

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat svému školiteli panu MUDr. Hausdorfovi za odborné vedení, spolupráci, poskytnuté materiály, užitečné rady k mé práci a také za svou trpělivost. Další obrovské díky patří mé rodině, příteli a kamarádům za jejich trpělivost a podporu nejen ve chvílích, kdy jsem se cítila bezradná.

Obsah

1. Úvod.....	1
1.1 Rozdělení anémií	2
2. Hemolytické anémie	3
2.1 Laboratorní znaky hemolytické anémie	4
3. Toxické hemolytické anémie.....	7
3.1 Příčiny	7
3.1.1 Zvířecí a rostlinné jedy	7
3.1.2 Fyzikální příčiny.....	8
3.1.3 Chemické příčiny.....	9
3.1.4 Infekční příčiny	13
3.1.5 Mikroangiopatická hemolytická anémie.....	20
4. Poléková hemolytická anémie	22
4.1 Typy polékové hemolytické anémie	22
4.1.1 α – metyldopový typ	22
4.1.2 Penicilinový typ.....	24
4.1.3 Stibofenový typ	25
4.1.4 Neznámý typ.....	26
4.2 Klinický obraz, laboratorní projevy.....	28
4.3 Průběh a prognóza	29
4.4 Léčba.....	29
5. Léky	30
5.1 5-fluorouracil.....	30
5.2 Amfotericin B (AMF)	31
5.3 Amidopyrin	32
5.4 Ampicilin (AMP).....	33

5.5	Antazolin	35
5.5.1	Antazolinium chloratum	35
5.5.2	Antazolinium mesylicum	35
5.6	Antihistaminika	36
5.7	Cefalosporiny (CEF)	37
5.7.1	Cefaloridin	37
5.7.2	Cefalotin (CLT)	38
5.7.3	Cefotaxim	38
5.7.4	Ceftriaxon	39
5.8	Diklofenak	39
5.9	Dietylstilbestrol (DES)	40
5.10	Doxepin	40
5.11	Erythromycin (ERY)	40
5.12	Fenacetin	41
5.13	Fludarabin	42
5.14	Hydrochlorothiazid	42
5.15	Chinidin	43
5.16	Chinin	44
5.17	Chlorpromazin	45
5.18	Chlorpropamid	46
5.19	Ibuprofen	46
5.20	Insekticydy	46
5.20.1	DDT	47
5.21	Interferon alfa	48
5.22	Inzulin	48
5.23	Isoniazid (INH)	49
5.24	Karbenicilin	50

5.25	Karbimazol	50
5.26	Karbromal.....	51
5.27	Kladribin	51
5.28	Kyselina nalidixová	51
5.29	Kyselina paraaminosalicylová (PAS)	52
5.30	Latamoxef.....	52
5.31	Levodopa (L-DOPA)	52
5.32	Melfalan	53
5.33	Mefenytol	53
5.34	Methadon.....	53
5.35	Methicilin	54
5.36	Omeprazol	54
5.37	Paracetamol	54
5.38	Penicilin.....	55
5.39	Probenecid	56
5.40	Prokainamid.....	56
5.41	Rifampicin (RIF)	56
5.42	Stibofen	58
5.43	Streptomycin (STM, STR)	58
5.44	Sulfonamidy	59
5.45	Sulfonylurea	59
5.46	Sulindac	60
5.47	Tetracyklin (TET).....	60
5.48	Thiazid	60
5.49	Thiopental.....	61
5.50	Thioridazin	61
5.51	Tolbutamid	61

5.52	Triamteren.....	62
5.53	α -methyldopa.....	62
6.	Diagnostika.....	63
7.	Diskuze.....	65
8.	Závěr.....	66
9.	Seznam použité literatury.....	67

Cíl práce

Hemolytické anémie tvoří obsáhlou skupinu chorob v rámci anemického syndromu. Krom velmi zřídka vrozených hemolýz, převážně s familiárním zatížením, vidáme v praxi převážně hemolytické anémie získané. Mezi nimi pak jsou nejčastěji citované hemolytické anémie s imunní příčinou, toxické hemolytické anémie jsou naopak dosti opomíjené. Proto bych chtěla tuto skupinu hemolytických anémií připomenout.

1. Úvod

Anémie neboli chudokrevnost je onemocnění krve. Toto onemocnění je charakteristické sníženým hemoglobinem a často i hematokritem. Snížení erytrocytů však nemusí být podmínkou, protože u některých typů se může vyskytnout i jejich zvýšení. Množství hemoglobinu ovlivňuje množství kyslíku dopravovaného ke tkáním.

Příčinou anémie může být porucha krvevotvorby nebo krvinek. V tomto případě se jedná o anémii primární. Ale mohou ji zapříčinit i jiná onemocnění a pak se jedná o anémii sekundární. Také proto se anémii správněji říká anemický syndrom. Dále lze také rozlišit anémii relativní, kdy jsou hodnoty hemoglobinu a hematokritu změněny v důsledku zvýšeného množství cirkulující plazmy (Penka 2001; Friedmann 1994; Sakalová 1995).

Anémie patří k nejčastějším chorobným stavům vůbec. Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) chudokrevnost v důsledku chybějící správné výživy tzv. nutriční anémie postihuje 30 % lidstva (Penka 2001). V naší zeměpisné oblasti se nejvíce vyskytují anémie sideropenické a anémie chronických chorob (Friedmann 1994). Anémie častěji postihuje ženy a děti mladší 5 -ti let (Howard, Hamilton 1997).

Mezi klinické příznaky anémie patří nedostatečné prokrvení a okysličení tkání (hypoxie). Intenzita příznaků závisí na stupni anémie a na rychlosti jejího vzniku. Při jejím pomalém vzniku se mohou uplatnit tzv. kompenzační mechanismy. Mezi subjektivní klinické příznaky se mohou řadit únavnost, slabost, dušnost, závratě, palpitace. Objektivními klinickými příznaky jsou bledost sliznic či kůže, u případů těžších se vyskytují otoky a u hemolytické anémie také žloutenka a splenomegalie (Penka 2001).

V tabulce I jsou uvedeny fyziologické hodnoty červené krevní složky.

Tab. I: Fyziologické hodnoty červené krevní složky (Friedmann 1994).

	Muži	Ženy
Hemoglobin	135 – 175 g/l	120 – 168 g/l
Hematokrit	0,38 – 0,49 l/l	0,35 – 0,46 l/l
Počet erytrocytů	4,2 – 5,8 x 10 ¹² /l	3,8 – 5,2 x 10 ¹² /l
Objem erytrocytů (MCV)	80 – 95 fl	

1.1 Rozdělení anémií

Anémie se dělí podle dvou hlavních kritérií – morfologického a patofyziologického. Morfologické dělení má význam především v laboratorní diagnostice, kdy se určuje morfologie červených krvinek z:

- středního objemu (MCV)
- průměrné hmotnosti hemoglobinu v erytrocytech (MCH)
- průměrné koncentrace hemoglobinu v erytrocytech (MCHC)
- distribuční šíře erytrocytů (RDW) zachycující eventuelně stupeň jejich anizocytózy,

a dělí anémie na mikrocytární, normocytární či makrocytární a dále na hypochromní a normochromní. Patofyziologické dělení rozděluje anémie podle příčiny a způsobu jejich vzniku. Na základě toho se anémie dále dělí na několik podskupin. Jejich základní rozdělení je na anémie:

- 1) z poruchy tvorby erytrocytů
- 2) z nadměrné ztráty erytrocytů
- 3) akutní posthemoragické (Penka 2001; Friedmann 1994; Sakalová 1995; Indrák 2006).

V tabulce II je znázorněná morfologická klasifikace anemií.

Tab. II: Morfologická klasifikace anemií (Indrák 2006).

Erytrocyty	Mikrocytová (hypochromní)	Normocytová (normochromní)	Makrocytová (hyperchromní)
MCV (fl)	< 80	81-99 (95)	≥ 100 (96)
MCH (pg)	< 26	27-32	> 32
MCHC	< 0,31	0,32-0,37	> 0,37
Krevní nátěr	Malé bledé erytrocyty, eventuelně anulocyty	Normocyty	makrocyty, eventuelně makroovalocyty (megalocyty)

2. Hemolytické anémie

Hemolytické anémie se dělí na dva hlavní typy:

- 1) Dědičná (vrozená) hemolytická anémie
- 2) Získaná hemolytická anémie

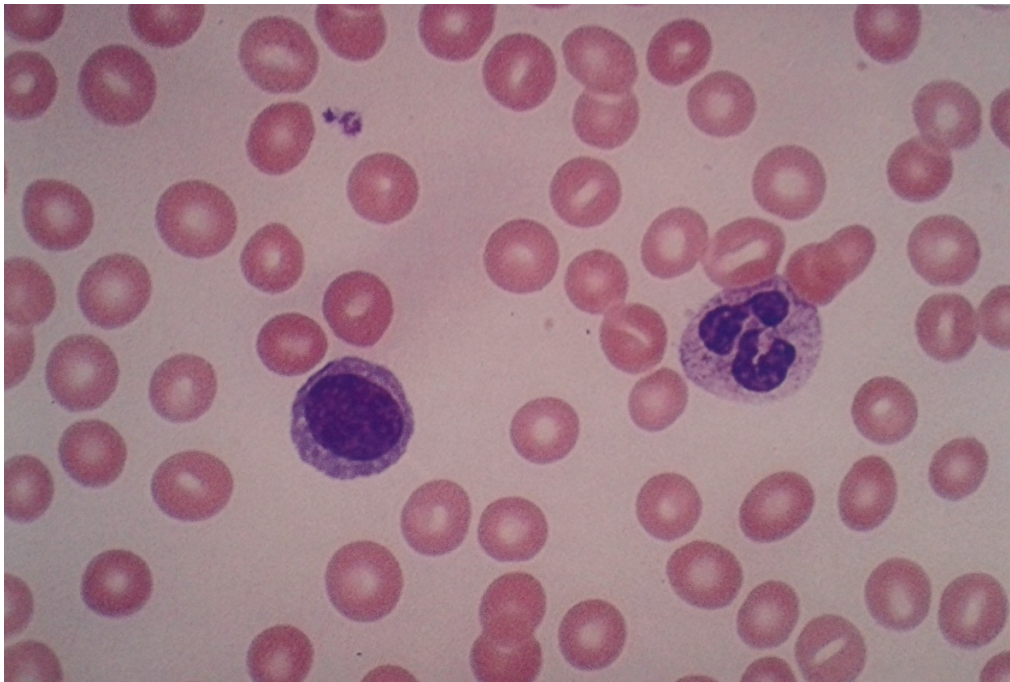
Dědičné hemolytické anémii se také říká korpuskulární. Může být způsobena genetickými odchylkami, které způsobují poruchy membrány erytrocytů, metabolismu erytrocytů nebo odlišnou strukturu hemoglobinu.

U získané hemolytické anémie se jedná o extrakorpuskulární příčinu způsobující předčasnou hemolýzu zdravých erytrocytů. Ta je způsobena mimokrvinkovými činiteli.

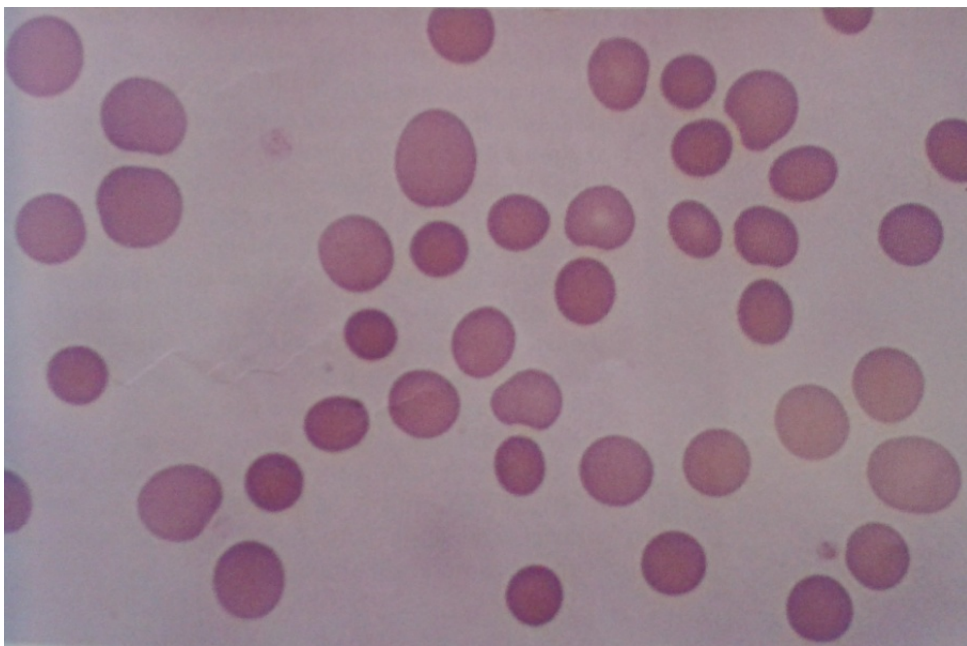
Výjimku tvoří onemocnění zvané paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH), které patří k získaným korpuskulárním anémiím (Friedmann 1994; Sakalová 1995).

Do skupiny získaných hemolytických anémií spadá velké množství anémií získaných během života, které se dělí na imunitní a neimunitní hemolytické anémie. Imunitní hemolytické anémie mohou být způsobeny alloprotilátkami či autoprotilátkami. Neimunitní hemolytické anémie způsobují chemické, fyzikální či infekční příčiny (Penka 2001).

Na obrázku číslo 1 vidíme periferní nátěr normální krve pro srovnání s obrázkem číslo 2, kde vidíme mikroskopický pohled na periferní nátěr krve s hemolytickou anémií. Znatelné jsou sférocyty – mnoho malých červených krvinek, které postrádají centrální bledost. Jsou zde také větší modře skvrnité retikulocyty, zvýšeně uvolňované z kostní dřeně, aby kompenzovaly ztrátu červených krvinek.



Obr. 1: Periferní nátěr zdravé krve (Klatt 2006).



Obr. 2: Hemolytická anémie (Klatt 2006).

2.1 Laboratorní znaky hemolytické anémie

Ve většině případů hemolytických anémií je MCV normální, avšak může být i zvýšen v případě výrazné retikulocytózy. Mezi obecné známky hemolytické anémie patří zvýšený rozpad a kompenzačně zvýšená krvetvorba.

Zvýšená hladina nekonjugovaného bilirubinu a laktátdehydrogenázy (LDH) je jedna ze známek zvýšeného rozpadu. „Při intravaskulární hemolýze s hemoglobinémií se uvolněný hemoglobin váže s haptoglobinem, α_2 -globinem plazmy, na komplex hapto-hemoglobin.“ Ten z důvodu velké molekuly nepřestupuje do glomerulárního filtrátu a odstraňují ho makrofágové retikuloendoteliální systém. Hladina haptoglobinu klesá a může dosáhnout až nuly. Glomeruly filtrují nadměrný volný hemoglobin. „Rychle saturuje absorpční kapacitu tubulárních buněk, ve kterých dává vznik hemosiderinu.“ Neabsorbovaný hemoglobin je vylučován močí. Hemosiderin v moči může být volný či v odloupaných tubulárních epitelích. V močovém sedimentu ho lze prokázat Perlovou reakcí. Hem se v plazmě váže na protein hemopexin. Tento komplex je odstraňován především játry.

Při kompenzačně zvýšené krvinečce je časté zmnožení červené řady v kostní dřeni. Tím dochází ke změně poměru myeloidní řady k řadě červené z poměru 2-3:1 na 1:1. Může se vyskytnout i obrácený poměr ve prospěch červené řady. V krevním nátěru se objevuje polychromazie. Ta odpovídá retikulocytóze. Mohou se objevit i jaderné červené krvinky. Tyto známky jsou přítomny pouze v případě, pokud je kostní dřeň schopna na zvýšený rozpad červených krvinek reagovat tímto způsobem (zdravi.e15.cz 2004).

V tabulce číslo III a IV jsou uvedeny znaky, kterými se projevuje hemolýza při laboratorním vyšetření

Tab. III: Znaky hemolýzy (Bureš, Horáček 2003).

Zvýšený rozpad	Zvýšená produkce	Speciální známky
Zkrácené přežívání Zvýšená bilirubinémie a urobilinogen v moči Zvýšení koncentrace Fe v plazmě Zvýšení koncentrace plazmatického hemoglobinu při intravaskulární hemolýze Hemosiderin v moči Pokles hodnot haptoglobinu a hemopexinu	Zmnožení červené krevní řady ve dřeni Retikulocytóza Polychromazie, popř. výskyt jaderných erytrocytů v periférii	Pouze u některých skupin hemolytické anémie či některých klinických jednotek Např. Heinzova tělíska, změna tvaru, schistocyty

Tab. IV: Znamky hemolýzy (Cetkovský 2004).

Znak	Extravaskulární hemolýza	Intravaskulární hemolýza
Hematologické nálezy		
Retikulocyty	Zvýšené	Zvýšené
Nátěr periferní krve	Polychromatofilie	Polychromatofilie
Vyšetření kostní dřeně	Hyperplazie erytropoézy	Hyperplazie erytropoézy
Biochemické nálezy		
Plazma či sérum:		
Bilirubin	Zvýšený (nekonjugovaný)	Zvýšený (nekonjugovaný)
Haptoglobin	Snížený	Snížený či chybí
LD	Zvýšená	Zvýšená
Hemoglobin	Normální či zvýšený	Výrazně zvýšený
Moč:		
Bilirubin	Nepřítomen	Nepřítomen
Hemosiderin	Nepřítomen	Pozitivní
Hemoglobin	Nepřítomen	Pozitivní v nejtěžších stavech

3. Toxické hemolytické anémie

Vznik tohoto druhu anémie je vyvolán vnějšími noxami, jejichž příčiny nelze přiřazovat k doposud známým erytrocytovým defektům. Neproказuje se zásadními rozdíly od ostatních hemolytických anémií. Další klinický obraz je určován velikostí a časovým průběhem hemolýzy. Objevují se všechny typy průběhu onemocnění – akutně smrtelné, složitě rozeznatelné a dochází i ke střídání průběhu.

Příznakem tohoto onemocnění není pouze hemolýza, ale dále jsou pozorovány typické kompenzační znaky krvetvorných orgánů, které ale mohou být dále ovlivněny. Přesto není látková výměna buněk pozměněna. Jedná se pouze o povrchové poškození buněk.

Patogeneze a etiologie této formy jsou velice mnohotvárné. Před zařazením anémie do této skupiny se musí vyloučit defekt látkové výměny a hemoglobinopatie. Vyskytují se dva rozdílné patogenetické mechanismy. Noxa je přiváděna v takové dávce, která způsobí hemolýzu nebo je přiváděna v takové dávce, která pouze organismus oslabuje a je založena na imunologické reakci.

3.1 Příčiny

3.1.1 Zvířecí a rostlinné jedy

Některé jedy ze zvířat a rostlin mohou při doteku či požití působit hemolyticky. Mezi známé zvířecí jedy patří jedy hadů, vos, včel a pavouků. Známé rostlinné jedy jsou z některých druhů kapradin a určitých druhů hub. Mezi hemolýzu způsobující houby patří například muchomůrka zelená (*Amanita phalloides*) nebo čirůvka fialová (*Lepista nuda*) (Rastetter 1986; Bičík 1992).

Pavouci odpovědní za hemolýzu po kousnutí jsou *Loxosceles laeta* a *Loxosceles reclusus*. Příčina hemolýzy ale není známa (Beutler 1995).

Hadí jed způsobující hemolýzu může pocházet z hadů podčeledi chřestýšů (*Crotalinae*), např. *Gloydius blomhoffii*, *Hypnale hypnale*. Dále je to jed caudoxin z křovináře sametového (*Bothrops asper*), crotoxin z chřestýše brazilského (*Crotalus durissus terrificus*). Hemolyticky může také působit toxin HTe z pakobry páskované (*Notiches scutatus*) či pakobry černé (*Notechis ater*), jed kobry černokrké (*Naja nigricollis*),

jed rodu *Tropidechis*, *Cerastes*, *Crotalus*, *Sistrurus* (Hrdina 2004; Valenta 2008). Hadí jed bývá příčinou přeměny lecitinu na lysolecitin (Beutler 1995).

Mezi toxiny s hemolytickou aktivitou patří peptidové toxiny grammistiny nacházející se v kožním sekretu ryby kanic šestipruhý (*Grammistes sexlineatus*). Hemolytický bazický protein equinatoxin (EqTX II) se nachází v sasance mořské (*Heteractis magnifica*) a sasance koňské (*Actinia equina*). Equinatoxin působí hemolyticky už při velmi nízké koncentraci (asi 10^{-10} M). Hemolýza červených krvinek je důsledkem koloidně-osmotického šoku. K tomu dojde po působení toxinu, který způsobí otevření pórů membrány. Další hemolytickou látkou je holothurin A (HTN-A). Jeho hlavní aglykon je označován názvem holothurigenin a pochází z živočicha *Holothuria vagabunda*. Primitivní mořské řasy *Haptophyceae* obsahují prymnesiny, které způsobují vznik „kvetoucí“ vody, jež je toxická. Hemolyticky pak působí především druh červené vodní řasy *Prymnesium parvum*. Australská paropucha corroboree (*Pseudophryne corroboree*) obsahuje hemolytický jed samandarin (SaRn) (Hrdina 2004; sciencedirect.com 1993).

3.1.2 Fyzikální příčiny

3.1.2.1 Teplo

K fyzikální a osmotické hemolýze dochází u popálenin, především III. stupně (Penka 2001). Zahřátí krve nad teplotu 47°C způsobí rychlé, viditelné poškození erytrocytů. Buňky poškozené teplem vykazují morfologické změny, zvýšení osmotické a mechanické křehkosti (Beutler 1995). V nátěru krve lze pozorovat mikrosférocytózu, početné schistocyty, nepravidelně kontrahované krvinky (Penka 2001). Akutní hemolytická anémie, která se vyskytuje během 24 hodin po popálení, je důsledkem přímého působení tepla na cirkulující erytrocyty. Hemolýza vyskytující se déle než do 24 hodin může být způsobena infuzí isoaglutininů, která bývá součástí léčby popálenin (Beutler 1995).

3.1.2.2 Umělé chlopně a extrakorporální oběh

Umělé chlopně patří mezi mechanické činitele způsobující hemolýzu. Podle výzkumu klinicky zjištěných změn způsobují aortální chlopně hemolytické choroby častěji než chlopně mitrální. Dalším činitelem je považován extrakorporální oběh, který je používán při operacích srdce. „Hemolýza u těchto stavů je intravaskulární – tzn. zvýšení volného hemoglobinu, snížení haptoglobinu, přítomnost hemosiderinu v moči. V nátěru periferní

krve jsou přítomny schistocyty. Mohou být zvýšené retikulocyty a laktátdehydrogenáza“ (Penka 2001).

3.1.2.3 Radiace

Fyzikální příčinou hemolýzy je také radiace. I když se po podání velké dávky ozáření snižuje životnost červených krvinek, erytrocyty se zdají být velmi odolnými proti účinkům ozáření. Tato zkrácená životnost může do značné míry souviset se ztrátou červených krvinek kvůli vnitřnímu krvácení nebo různým sekundárním případům, např. infekcí (Beutler 1995).

3.1.2.4 Pochodová hemoglobinurie

Hemolýza vyskytující se především u běžců a chodců na dlouhé tratě. Erytrocyty se při průchodu kapilárami v plosce nohy rozpadají. Příčinou jsou změny v membráně erytrocytů. „Při nášlapu chodidla na pevnou podložku dochází k mikrotraumatizaci erytrocytu a vzhledem k membránové abnormalitě k následné hemolýze“ (Pecka 2006).

3.1.3 Chemické příčiny

K hemolýze červených krvinek může docházet po požití některých léků či toxinů. Mechanismus hemolýzy bude stejný, popřípadě s lehkými odchylkami než hemolýza normálních erytrocytů (Horký 2003).

3.1.3.1 Nedostatek fosfátu

Příkladem hemolýzy je například nedostatek fosfátu. Jeho koncentrace v erytrocytech je závislá na koncentraci v séru. Výrazné snížení hladiny (pod 0,8 mmol/l) vede ke snížení množství ATP. Erytrocyty se stávají méně deformovatelnými (Penka 2001).

3.1.3.2 Olovo

„Anémie při intoxikaci olovem není primárně hemolytická“ (Horký 2003). Pokud ovšem způsobí vedle poruchy syntézy hemoglobinu i hemolýzu, pak bývá velice prudká, doprovázená bolestmi břicha (Penka 2001). Dochází i k narušení syntézy α - a β -globinových řetězců. Dalším nálezem je bazofilní tečkování erytrocytů, které je způsobeno abnormální agregací ribozomů a mitochondrií. „V kostní dřeni se nachází věnečkovité (prstencité)

sideroblasty (erytroidní prekurzory, jejichž jádro je obkroužené siderotickými granuly (granuly železa)), v periferní krvi je normocytární anémie s lehce hypochromními erytrocyty“ (Horký 2003; Vokurka, Hugo 2006). Olovo se po vstřebání váže na hemoglobin a malá část je rozpuštěna v plazmě. Dále putuje do mozku, ledvin, jater, svalů a kůže. Především jsou postiženy enzymy účastníci se syntézy hemu. Akutní otrava olovem se projevuje zvracením, kolikami, průjmy (Pelclová 2006). Otrava olovem se také vyskytuje jako nemoc z povolání. Tehdy mluvíme o chronické otravě olovem. Ta je doprovázena bolestí břicha nebo periferní obrnou. Dále se projevuje únavou, namáhavou dušností, apatií, bolestmi svalů a kloubů. Objevuje se šedý lem na dásních, zácpa. Skvrny v nátěru, připomínající bazofilní granula, nelze brát jako specifickou diagnózu. Ta je založena především na měření krevního olova a olova vyloučeného močí (Charrin 1991; Pelclová 2006).

Vzácně se vyskytuje nefropatie, saturninská dna, hypertenze, neuropatie, encefalopatie s insomnií, zmateností, poruchami paměti (Pelclová 2006).

Otrava olovem byla známá už ve středověku. Docházelo k ní požíváním nápojů z nádob, z jejichž stěn se uvolňovalo rozpuštěné olovo. To mělo za následek zlomovou událost historie, a to pád Římské aristokracie. Další příčinou otrav olovem v minulosti byla destilace alkoholu v olovných baňkách. V dnešní době jsou příčiny otravy olovem jiné. U dětí to bývá především přijímání odlomků olovnatých barev či žvýkání papírů s barvou obsahující olovo. U dospělých dochází k otravě při vdechování olovnatých složek používaných či produkovaných v průmyslové výrobě (Beutler 1995). Malé množství přijatého olova z potravy a nápojů je vyloučené stolicí a močí. Vyšší množství je vstřebáváno při deficitu kalcia, železa, při dietě s vysokým obsahem tuků či hladovění.

Hladina olova v krvi běžné populace je do 0,1 mg/l, u pracujících je limitní hladina při 0,4 mg/l. Lidé, dlouhodobě vystavovaní působení olova, mohou být asymptomatickými až do 0,7 mg/l. U dětí se lehké projevy otravy objevují při 0,1 mg/l.

Léčba je prováděna chelátotvornými léky. Tato léčba je založena na tvorbě komplexu s velmi silnou vazbou na olovo. „Vzniklý chelát je dobře rozpustný ve vodě, a proto se snadno vylučuje močí.“ Dalším typickým lékem je EDTA – sodnovápenatá sůl kyseliny etylendiaminotetraoctové; DMSA – dimerkaptojantarová kyselina, sukimer, upřednostňován u dětí (Pelclová 2006).

3.1.3.3 Měď

Zvýšená hladina mědi v krvi blokuje řadu enzymů glykolýzy a vede k hemolýze. Hemolýza se také objevuje při sebevražedných pokusech požitím síranu měďnatého. Těžká hemolýza tohoto původu je charakteristická pro pacienty s Wilsonovou chorobou (autozomálně recesivně dědičná choroba, při které je porušen metabolismus mědi). Ta se vyskytuje u mladších neléčených pacientů. Tato hemolytická anémie se projevuje fyzickou slabostí, tmavou močí a zřetelnou retikulocytózou v krevním obraze. V důsledku poškození jater se vyskytuje hyperbilirubinémie. Zvýšená hladina mědi v plazmě a moči je příčinou dědičné nedostatečnosti cerulopazminu. Jedná se o bílkovinu, schopnou vázat na sebe měď. K léčbě se používá penicillamin, který sníží hladinu mědi v plazmě a zpomalí hemolýzu (Penka 2001; Beutler 1995; Horký 2003; Vokurka, Hugo 2006).

3.1.3.4 Kyslík

Příčinou hemolytické anémie může být i kyslík. To bylo zjištěno u astronautů, kteří byli vystaveni 100 % kyslíku. Ojedinele se vyskytovala u jedinců vystavených kyslíku v hyperbarické komoře. V tomto případě se jedná o abnormální peroxidaci lipidů membrány erytrocytů, leč je toto tvrzení nejasné. Hemolýza se také vyskytovala u myši s nedostatkem vitamínu E, které byly vystaveny hyperbarické oxidaci. Ale u člověka se nenašly žádné spojitosti mezi hyperoxidací a vitamínem E (Penka 2001; Beutler 1995; Horký 2003).

3.1.3.5 Perchloráty

„Perchloráty jsou oxidační látky, které mohou vyvolat methemoglobinémii, tvorbu Heinzových tělísek a hemolytickou anémii“ (Horký 2003). Nejčastějšími látkami vyvolávajícími tyto příznaky jsou chlorečnan sodný a chlorečnan draselný. Předpokládá se, že mechanismus hemolýzy je podobný téměř u všech oxidačních léků. Avšak u pacientů s deficitem G-6-PD (glukóza-6-fosfátdehydrogenáza) nebyl zaznamenán žádný případ vzniku hemolýzy. G-6-PD je oxidoreduktáza, která katalyzuje reakci D-glukóza-6-fosfátu a NADP za vzniku D-glukono-1,5-lakton-6-fosfátu a NADPH. Tato reakce je první stupeň pentosového cyklu v metabolismu glukosy.

Mezi vzácné případy vzniku otravy chlorečnanem patří záměna vydaného léčiva na předpis, a to chlorečnanu sodného namísto chloridu sodného. Tvorba Heinzových tělísek se také vyskytla u pacientů užívajících při hemodialýze vodu z vodovodního kohoutku, která

obsahovala značné množství chloraminů. „Oxidační poškození červených krvinek těchto pacientů bylo prokázáno přítomností Heinzových tělísek, pozitivním testem na askorbát-kyanid a methemoglobinémií.“ Formaldehyd uvolňovaný z plastových vodních filtrů používaných k hemodialýze může též způsobit hemolytickou anémii. Nízké hladiny formaldehydu ve vodě způsobují metabolické změny červených krvinek (Beutler 1995; Vokurka, Hugo 2006).

3.1.3.6 Arzenvodík

Dalším dobře známým příkladem způsobujícím hemolytickou anémii je vdechování plynu arsinu. Arsin vzniká během průmyslové výroby. Často je výsledkem reakce sloučenin olova a vodíku, vznikajícího během působení kyseliny na kov. Vystavení vysokému množství plynu vede k těžkým anémiím, žloutence a hemoglobinurii. Často se také objevuje hnědočervené zbarvení plazmy. Postupně dochází k poškození renálních tubulů precipitovaného hemoglobinovými válcí a dále k přímému toxickému poškození ledvin.

Mechanismus, kterým dochází k hemolýze, není příliš znám. Je ovšem patrné, že důležitou roli může také hrát reakce arzenových složek. Léčba je založena na opakovaných krevních transfúzích a komplexní intenzivní péči (Beutler 1995; Pelclová 2006).

3.1.3.7 Alkohol

Hemolytická anémie se může vyskytnout u chronického požívání alkoholu. Anémie u alkoholiků je dále doprovázena nutričním deficitem, chronickým krvácením z trávicího ústrojí, poruchou funkce jater (hepatitida, cirhóza), poruchou funkce pankreatu, přímým toxickým účinkem alkoholu na erythropoézu s vakuolizací prekurzorů červené řady. Z důvodu nedostatečné výživy se objevuje nedostatek kyseliny listové. „Navíc alkohol interferuje s metabolismem folátu. Nedostatek folátu je často sdružen s nedostatkem železa – kvůli krvácení z horní části gastrointestinálního traktu a z nedostatečného přívodu železa.“

U alkoholiků vznikají věnečkovité (prstenčité) sideroblasty, ale důvod jejich vzniku není znám. Buněčná membrána je poškozována přímo, a to acetaldehydem a acetátem, které vznikají při oxidaci etanolu. „Příčinou hemolýzy je nejčastěji hypersplenismus.“

Nejčastěji se vyskytuje anémie makrocytární s MCV 100 až 110 fl. Při výskytu nedostatku folátu se objevuje megaloblastická přeměna s věnečkovitými sideroblasty (Horký 2003; atlases.muni.cz). Pokud se současně vyskytne i nedostatek železa, bývá anémie

dimorfní – makrocytární, s hypersegmentací neutrofilů a hypochromními mikrocyty. 2-4 měsíce po zahájení abstinence ustoupí makrocytóza. „Retikulocytóza je obvykle známkou hemolýzy nebo krvácení, ale také ústupu útlumu erythropoézy při abstinenci.“ Již po prvním týdnu požívání alkoholu se vyskytuje vakuolizace cytoplazmy nejmladších prekurzorů červené řady. Po přerušení příjmu alkoholu opět rychle ustoupí. Též se může vyskytnout trombocytopenie.

Při léčbě se nastoluje abstinence, zajišťuje se dostatečný přívod kyseliny listové a popřípadě železa (Horký 2003).

3.1.4 Infekční příčiny

Hemolytická anémie může být vyvolána četnými patofyziologickými mechanismy infekce:

- parazité přímo napadají erytrocyty
- mechanismus imunitní
- indukce hypersplenismu
- uvolňování toxinů a enzymů
- změna povrchové topologie erytrocytů

Příčinou změny povrchové topologie erytrocytů je kapsulární polysacharid bakterie, který je během infekce uvolňován a vázán na povrch erytrocytů. Tento kapsulární polysacharid je tvořen polyribosylribitylfosfátem (PRP), proti kterému vytváří pacient protilátky. Hemolýza se projeví tehdy, když dojde k rovnováze mezi PRP-erytrocytů a anti-PRP protilátkou (Horký 2003). Během zánětlivých a infekčních onemocnění se běžně vyskytuje zkrácená životaschopnost erytrocytů. Může k tomu docházet především u pacientů s deficitem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (G-6-PD), se splenomegálií a hemolyticko-uremickým syndromem. Avšak v některých případech představuje rychlá destrukce erytrocytů část celkového klinického obrazu (Beutler 1995).

3.1.4.1 Malárie

Malárie patří k nejčastější příčině hemolytické anémie, která se stupňuje. Nejčastěji ji způsobují prvoci *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*. Přenáší se kousnutím infikovanou samicí komára *Anopheles*. Vývojový cyklus probíhá intracelulárně. Merozoit se váže na glykoforin A a B, nacházející se na

membráně erytrocytů. Poté vnikne dovnitř červené krvinky, kde roste a živí se jejím obsahem. Infikované buňky vytvářejí na svém povrchu hrudky, obsahující receptory pro antigen CD36 a trombospondin. Jeden z membránových proteinů *P. falciparum* se váže na spektrin vnitřního cytoskeletu červené krvinky.

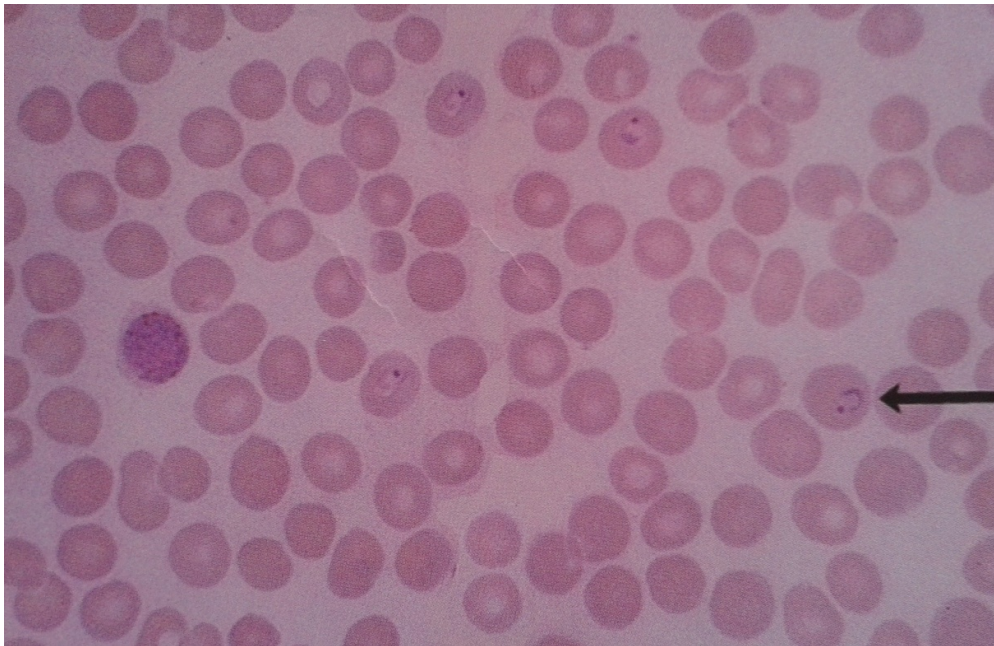
Slezina vykazuje splenomegalii a dochází v ní k destrukci napadených erytrocytů. Postupným napadáním červených krvinek dochází nejen k anémii, ale také se objevuje žloutenka. Anémie při malárii je normocytární. U erytrocytů napadených plasmodii se objevuje snížená osmotická a mechanická rezistence a snížená životnost. Předpokládá se, že stupeň vývoje anémie je v poměru k počtu buněk infikovaných parazitem. Klinické příznaky se objevují později. Hemolýzu nelze vyléčit. U pacientů se také občas objeví pozitivní Coombsův test. U Evropanů, v tropických a subtropických oblastech Afriky, na Ceylonu, v Indii, na Dálném východě, v centrální Americe a Makedonii bývá vzácnou komplikací černá vodní horečka, charakteristická hemolytickou anémií s hemoglobinurií. Její vznik není znám, ale především se vyskytuje při léčbě malárie chininem. Dalším faktorem se jeví být hypersplenismus.

Klinický obraz je provázen vysokou horečkou, zimnicí, stavy vyčerpání a zvracením. Moč je tmavě červeně až černě zbarvená. V těžších případech se vyskytuje oligurie a anurie. Těžce jsou poškozené i ledviny z důvodu tubulární nekrózy a toto poškození vede ke smrti. V krevním obraze se objevuje rapidní pokles erytrocytů již během několika hodin a lze spatřit i plasmodia. Jejich počet závisí na komplikovanosti. „U nekomplikované malárie najdeme plasmodia v 1-10 % erytrocytů, u těžkého postižení až ve 20 %.“ Běžně se také vyskytují normoblasty a myelocyty. Četnost výskytu horečky je závislý na druhu způsobujícího malárii. *P. vivax* a *P. ovale* způsobují horečku každých 48 hodin, *P. malariae* každých 72 hodin, *P. falciparum* způsobuje nepravidelné horečnaté stavy.

Mezi genetické polymorfismy interferující s invazí parazitů do erytrocytů patří defekt G-6-PD, thalasémie, jihoasijská ovalocytóza a hemoglobinopatie.

Při léčbě se příliš často nežívá transfúze, protože i cizí erytrocyty rychle hemolyzují. Pacientovi jsou podávána antimalarika dle typu malárie. Při selhání ledvin se využívá hemodialýza (Rastetter 1986; Horký 2003; Beutler 1995).

Na obrázku 3 je nátěr periferní krve pacienta, nakaženého malárií. Na obrázku je znázorněna kruhová forma *Plasmodium vivax* v červené krvince. Dále je vidět gametocyt na levé straně.



Obr. 3: Červené krvinky napadené *P. vivax* (Klatt 2006).

3.1.4.2 *Clostridium perfringens*

Sepse vyvolané *Clostridium perfringens* se nejčastěji vyskytují u pacientů, kteří prodělali septický potrat, vzácně akutní gastroenteritidu či cholecystitidu. Hemolyticky působí produkované α - a θ -toxiny, které působí jako lecitináza reagující s lipoproteinovým komplexem na povrchu erytrocytové membrány a uvolňující silně hemolyzující lyzolecitin. Velmi vážná a často i fatální hemolýza se objevuje u pacientů se septikémií způsobenou *C. welchii*.

Projevuje se horečkou, žloutenkou, nápadnou hemoglobinémií a hemoglobinurií, sérum je zářivě červené, moč tmavě hnědá, vyskytuje se výrazná mikrosférocytóza, leukocytóza s posunem doleva a trombocytopenie. Hematokrit může během několika hodin klesnout až na hodnoty 0,10. Běžným nálezem je akutní selhání ledvin a jater. Prognóza bývá velmi vážná.

I přes rozsáhlou léčbu umírá více než 50 % nemocných. Terapie sestává z obrovských dávek antibiotik a chirurgického debridementu (Penka 2001; Rastetter 1986; Horký 2003; Beutler 1995).

3.1.4.3 Trypanosomóza

Onemocnění vyvolává prvok z rodu *Trypanosoma*. Jedná se o bičíkovce o velikosti asi 15-30 μm . Trypanosomy jsou africké (*T. gambiense*, *T. rhodesiense*) a americké (*T. cruzi*). Jsou štíhlé, protáhlé, vlnitého či zahnutého tvaru, s jedním bičíkem. Trypanosomy netvoří cysty (Vokurka, Hugo 2006).

Onemocnění běžně doprovázené hemolytickou anémií, která je normocytární s výraznou retikulocytózou. „Roli hrají jak toxické tak i imunitní vlivy infekce.“ Může se vyskytnout pozitivní přímý antiglobulinový test (Penka 2001).

3.1.4.4 Bartonelóza

Synonyma pro toto onemocnění, jsou: m. Carrión, Oroya horečka, *verruca peruviana*. Daniel A. Carrión, student medicíny, se při vlastním experimentu naočkoval krví, získanou od pacienta s *verruca peruviana*. Onemocněl smrtelnou hemolytickou anémií doprovázenou Oroya horečkou. Lidský typ bartonelózy je způsoben proteobakterií *Bartonella bacilliformis* a je přenášen kousavým, krev sajícím hmyzem, vyskytujícím se v písčných oblastech, především písčnou blechou. Organismus neroste uvnitř erytrocytu, ale na jeho vnějším povrchu. Po promytí infikovaných červených krvinek citrátovou plasmou nalezneme volné organismy, ale červené krvinky jsou nehemolyzované. V kultuře visací kapky jsou masy organismů vidět vně erytrocytů, zatímco buňky samy o sobě jsou nedotčené. Osmotická křehkost erytrocytů je nezměněná. K prudké hemolýze dochází v játrech a slezině. Podobný osud potká i erytrocyty dodané pacientovi transfúzí.

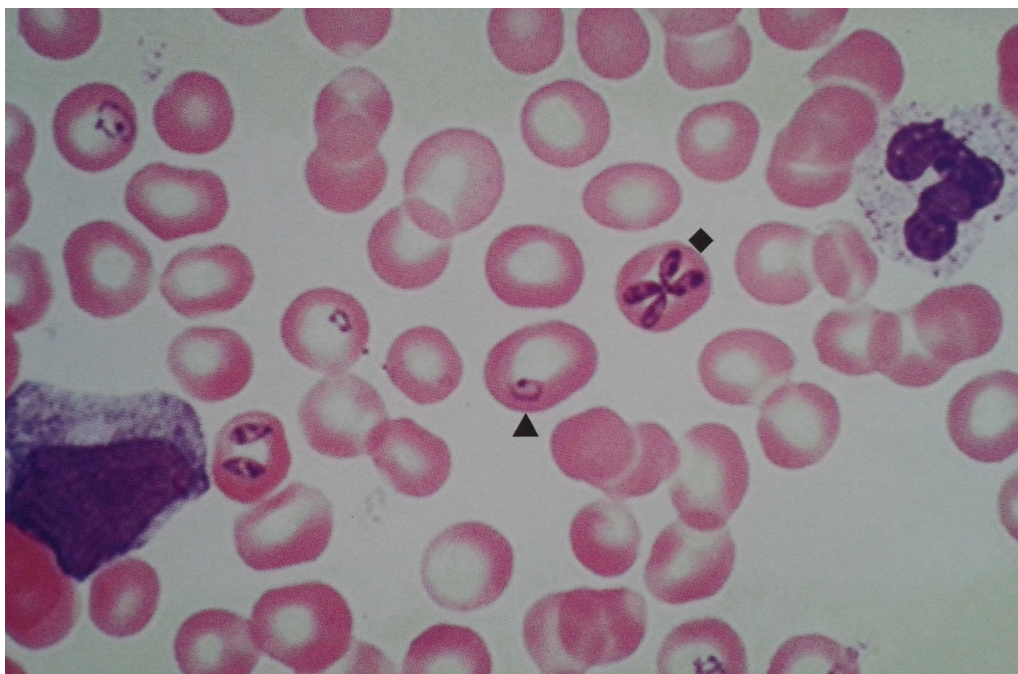
Bartonelóza se vyskytuje ve dvou klinických fázích – akutní (invazivní) a pozdní. Pozdní fáze je pojmenována *verruca peruviana*. U pacientů, u nichž se během Oroya horečky neprojeví klinické symptomy, nastane dramatický začátek po projevu anémie. Ta je tak prudká, že erytrocyty klesnou na 750 000/ μl . Dalšími příznaky jsou žízeň, anorexie, pocení, všeobecná lymfadenopatie a výrazná retikulocytóza. Zvětšení sleziny a ledvin není pozorováno. Variabilní je počet bílých krvinek. Při obarvení krve lze odhalit červenofialové tyče dlouhé 1 – 3 μm a široké 0,25 – 0,2 μm , prokazující přítomnost organismu *B. bacilliformis*. Pozdní fáze je nehematologická. Projevuje se v oblasti obličeje a končetin erupcí bradavčitých nádorků.

Bartonelóza je při neléčení smrtelná, ale lze ji snadno léčit pomocí antibiotik, např. penicilinem, streptomycinem, chloramfenikolem a tetracyklinem (Horký 2003; Beutler 1995).

3.1.4.5 Babesióza

Babesia je prvok, vyskytující se uvnitř erytrocytů. Přenáší se pomocí klíšťat a způsobují nákazu mnoha volně žijících i domestikovaných zvířat. Lidé jsou nakaženi vzácně prvoky *Babesia microti* a *Babesia divergens*. Tyto druhy se běžně vyskytují u hlodavců a dobytka. Babesióza může také být přenášena transfúzí. Onemocnění se projevuje postupným začátkem, zahrnující malátnost, anorexii a únavu, které následuje horečka, pocení a bolest kloubů a svalů. Nemoc má závažnější průběh u jedinců, kteří podstoupili splenektomii. Je to nejspíše reakce na chemoterapii clindamycinem a chininem. Též byl pozorován neúspěch při léčbě antibiotiky. Největší zlepšení bylo pozorováno při celkové výměně krve (Beutler 1995).

Na obrázku 4 je nátěr periferní krve s babesiosou, u které jsou charakteristické tetrady (◆) a kruhové tvary (▲).

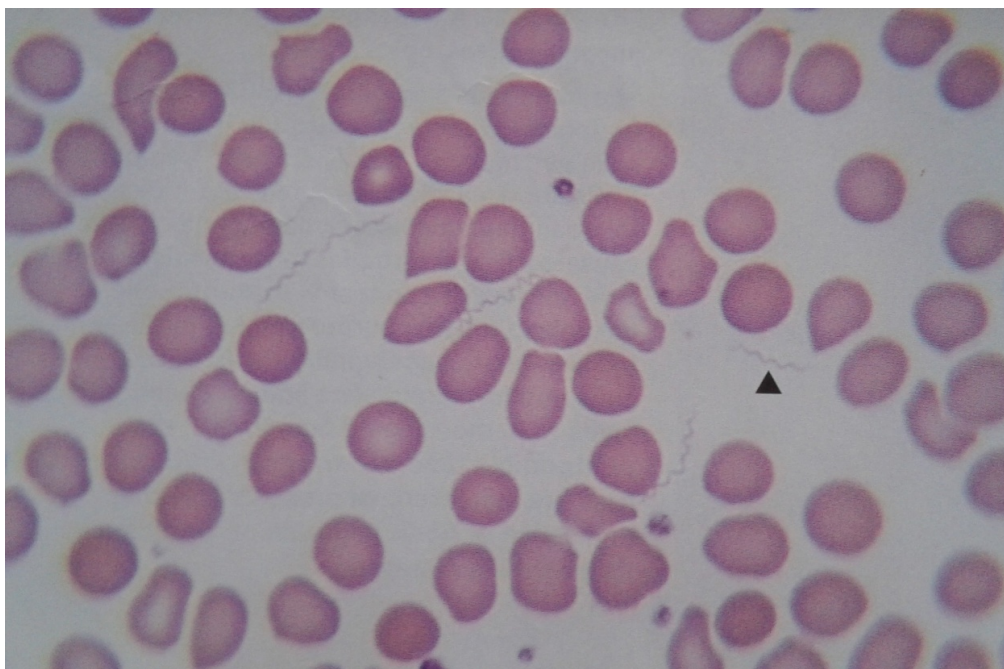


Obr. 4: Nátěr periferní krve nakažené babesiosou (Klatt 2006).

3.1.4.6 Další infekce

Hemolýza se též vyskytuje při tropické nemoci Kala-Azar, způsobené prvokem *Leishmania*. Rostoucí hemolýza může být důvodem akutní či chronické anémie způsobené prvokem *Toxoplasma gondii*. Hemolytická anémie se může také projevit při infekci kokové, hemofilové, salmonelové, choleře či TBC (Rastetter 1986). Může být způsobena i *E. coli*. Bakteriální polysacharidy mohou způsobit nepřímé poškození červených krvinek, když jsou adsorbovány na jejich povrch. Při reakci protilátek s antigeny pokrývajícími povrch buněk dochází k aglutinaci červených krvinek nebo komplementem zprostředkované lýze (Beutler 1995). Destrukci erytrocytů může také zapříčinit nákaza boreliózou způsobenou *Borellia burgdorferi*, *Borellia garini*, *Borellia aferi*. Při nákaze boreliózou se vyskytuje mírná splenomegalie. Další hemolytickou anémií infekčního původu je anémie způsobena bakterií *Leptospira icterohemorrhagica*. Onemocnění se nazývá leptospiróza. Hemolýza je doprovázena ikterem a charakter onemocnění se podobá mikroangiopatické hemolytické anémii (Penka, Tesařová 2011).

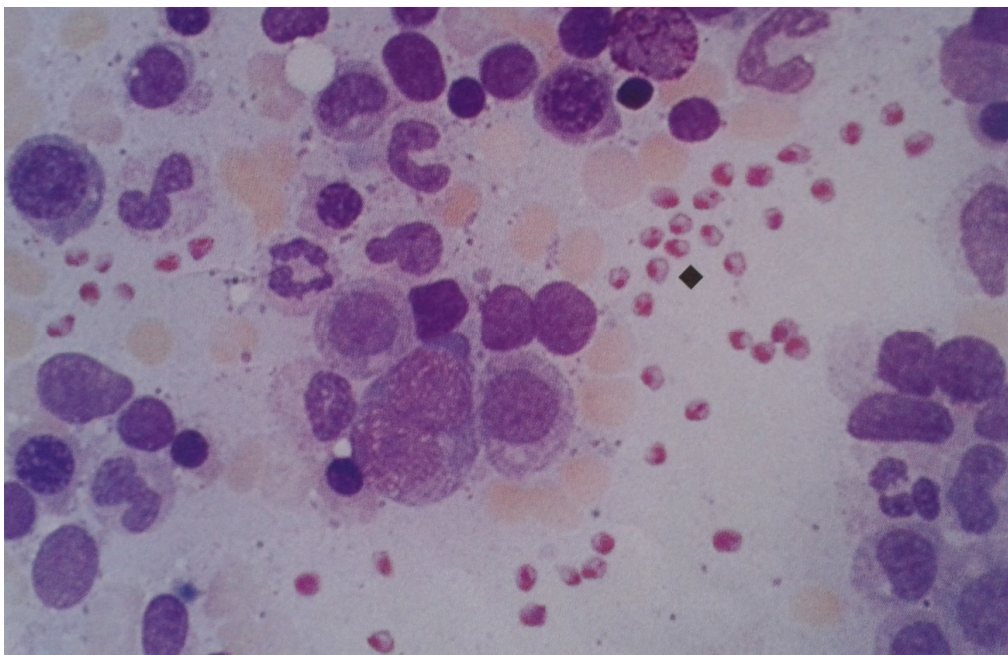
Nátěr periferní krve s přítomnou *Borellia recurrentis* (▲) mezi červenými krvinkami je zobrazeno na obrázku 5.



Obr. 5: Nátěr periferní krve s *B. recurrentis* (Klatt 2006).

Mezi viry zprostředkovávající hemolýzu patří spalničky, cytomegalovirus, plané neštovice, herpes simplex, chřipka A, virus Epstein-Barrové, HIV a virus Cocksackie (Beutler 1995).

Na obrázku 6 je zobrazen nátěr kostní dřeně pacienta nakaženého *Leishmania donovani infantum*. Vidět jsou mnohonásobné amastigoty (◆).



Obr. 6: Nátěr kostní dřeně s *Leishmania donovani infantum* (Klatt 2006).

3.1.4.7 Vyšetření přítomnosti parazitů v krvi

Z důvodu ojedinělého výskytu parazitů je potřeba většího množství krve. Proto se vyšetření na přítomnost parazitů v krvi provádí v tzv. tlusté kapce. Pro snadnější mikroskopování krve v silné vrstvě se provede šetrná hemolýza erytrocytů a následné odstranění hemoglobinu. Krev se stane průhlednější a tudíž lépe pozorovatelnou. Ve výsledném obraze jsou parazité svařtělí.

Dalšími vhodnými vyšetřeními jsou za použití fázového kontrastu či nativního preparátu. Parazité jsou nalezeni na základě jejich pohyblivosti nebo změně červených krvinek (Hule, Hrubisko 1969).

3.1.5 Mikroangiopatická hemolytická anémie

„Jde o skupiny chorob, u kterých dochází k poškození drobných cév s následnými poruchami krevního srážení a tvorbou mikrotubulů.“ Dochází k mechanickému poškození erytrocytů, způsobené vznikem fibrinové sítě na vnitřním povrchu cév. Erytrocyty nasedají na fibrinová vlákna a vlivem tlaku krevního proudu jsou roztrženy – vznikají schistocyty. Do obvodové krve se uvolňuje volný hemoglobin. Přítomnou hemolýzou je uvolňován tkáňový faktor, který poruchu krevního srážení prohlubuje.

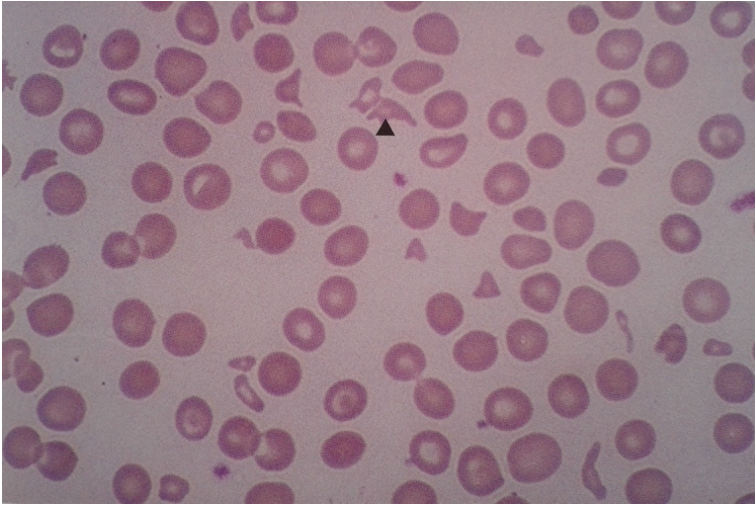
Mikroangiopatická hemolytická anémie se projevuje výskytem schistocytů v krevním nátěru, zvýšenou hladinou volného hemoglobinu – hemoglobinemie, hypohaptoglobinemie, hemoglobinurie.

Rozlišujeme:

- 1) Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)
- 2) Trombotická trombocytopenická purpura (TTP),
- 3) Sekundární MAHA - diseminovaná intravaskulární koagulace (DIK), diseminovaný karcinom, léčba chemoterapeutiky, septikemie, maligní hypertenze, kavernózní hemangiom, systémová onemocnění pojiva
- 4) Komplikace těhotenství – HELLP syndrom (vzniká ve třetím trimestru jako závažná komplikace gestózy s poškozením jater a koagulace), preeklampsie, eklampsie
- 5) Katastrofický antifosfolipidový syndrom (APS; získané autoimunitní onemocnění postihující několik žláz s vnitřní sekrecí) (Pecka 2006; Penka 2001; Vokurka, Hugo 2006).

Léčba závisí na základní chorobě (Horký 2003).

Na obrázku 7 je zobrazena mikroangiopatická hemolytická anémie. Jsou přítomny četné rozpadnuté červené krvinky, známé jako schistocyty, zahrnující nepravidelné tvary (▲). Schistocyty jsou indikátory mikroangiopatické hemolytické anémie.



Obr. 7: Mikroangiopatická hemolytická anémie (Klatt 2006).

4. Poléková hemolytická anémie

Jedná se o pestrú skupinu anémií vyvolaných na základě přecitlivělosti na určité léky. Tato anémie se vyskytuje velice zřídka, představuje přibližně 12 % všech autoimunitních hemolytických anémií. Předpokládaná incidence je 1:1 000 000. Některé léky mohou vyvolat tvorbu protilátek, které způsobí zkrácené přežívání erytrocytů a jejich zvýšené odbourávání. To je způsobeno dvěma mechanismy:

- 1) Oxidace hemoglobinu
- 2) Imunitní mechanismy indukované léky (Penka 2001; Indrák 2006; Rastetter 1986).

Popsáno je asi 100 léků způsobujících hemolytickou anémii – 32 antimikrobiálních, 16 nesteroidních antirevmatik, 15 cytostatik, 6 diuretik/antihypertenziv, 31 jiných. Spektrum léků způsobujících hemolytickou anémii se v současné době mění. Oproti minulosti, kdy byly nejobávanějšími metyldopa a penicilin, to jsou například cefalosporinová antibiotika, která mohou vyústit až k fatálním následkům.

Názory na první výskyt hemolytické anémie způsobené reakcí na léky se v literatuře liší. Beutler, 1995 uvádí první výskyt v roce 1949 jako sedormidová purpura. Další výskyt byl v roce 1953 u pacienta, léčeného mephenytoinem. V roce 1956 byla hemolytická anémie pozorována u pacienta léčeného stibophenem při schistosomóze. Donner, 1985 naopak uvádí jako první případ z roku 1966 při léčbě α -metyldopou.

Jsou rozlišovány 4 základní typy, pojmenovány podle charakteristického léku:

- 1) α - metyldopový
- 2) Penicilinový/haptenový
- 3) Stibofenový/imunokomplexový/chinidinový
- 4) Neznámý (Horký 2003; Indrák 2006; Rastetter 1986; Anděl 2001; Penka, Buliková 2009).

4.1 Typy polékové hemolytické anémie

4.1.1 α – metyldopový typ

Jedná se o autoprotilátkový mechanismus, a také o nejčastější typ polékové hemolýzy. Hemolytická anémie tohoto typu byla poprvé pozorována při podání látky α -metyldopa, která je antihypersenzitivní a používá se k léčbě hypertenze.

Vznik hemolytické anémie je pozvolný, probíhá extravaskulárně a je závislý na podaném množství látky. Trojnásobně vyšší výskyt hemolytické anémie se objevil u pacientů, jimž byly podávány 2 g α -metyldopy, než u pacientů s dávkou 1 g. Frekvence výskytu hemolytické anémie u pacientů léčených α -metyldopou je 8-36 %.

Názory na dobu výskytu hemolytické anémie po podání účinné látky se v literatuře značně rozcházejí. Anděl, 2001 uvádí dobu výskytu 3-6 týdnů po zahájení léčby. Kdežto Donner, 1985 uvádí dobu 3-6 měsíců a Rastetter, 1986 uvádí dobu 18 týdnů až 4 let od zahájení léčby. Nebylo prokázáno zkrácení opožděného výskytu hemolytické anémie u pacientů, kteří při předchozí léčbě α -metyldopou měli pozitivní antiglobulinový test.

Z chemického i sérologického hlediska se průběh podobá autoimunitní hemolytické anémii (AIHA) s tepelnými protilátkami. Za spornou lze také brát informaci o působení protilátky na antigen. Donner, 1985 uvádí, že protilátky jsou namířeny proti vnitřnímu antigenu červených krvinek. Zato Rastetter, 1986 uvádí, že změněné gamaglobuliny tkví na povrchu erytrocytů. Lék má vliv i na T-lymfocyty. Ty ztrácejí supresorovou regulační funkci a druhotně se může vyskytnout tvorba autoprotilátek B-lymfocyty.

Protilátky optimálně reagují při 37°C. Indukce protilátek je nespecifická, protilátky jsou polyklonální, nezávislé na přítomnosti léku. Anděl, 2001 popisuje účinek léku takto: „Léky typu α -metyldopa mohou měnit antigení strukturu bílkoviny nesoucí Rh-antigeny a vzniklé protilátky typu IgG pak zkříženě reagují s normální membránovou bílkovinou nesoucí Rh-antigen.“ Mechanismus vzniku autoprotilátek je neznámý. Vazba léku na membránu nedotčených červených krvinek je zpomalena nebo úplně znemožněna superoxid dismutázou červených krvinek a asi i hemoglobinem. Podle neoficiálního tvrzení se tyto léky mohou vázat i na membránové antigeny buněk, které jsou poměrně bez hemoglobinu, např. buňky rané proerytoblastové fáze nebo stroma červených krvinek.

U 15 % pacientů dlouhodobě užívajících lék je přímý antiglobulinový test pozitivní pro IgG a pouze u 0,8 % dojde k zřetelné hemolýze. V krevním nátěru se často vyskytují sférocyty. Sérové protilátky, dokládané nepřímou antiglobulinovou reakcí, jsou stejně silně pozitivní jako u přímého antiglobulinového testu.

Jsou známá i úmrtí, ale po přerušení léčby dochází během několika týdnů k normalizaci hemolytických znaků. Krevní transfúze je doporučována pouze u těžkých případech (Donner 1985; Rastetter 1986; Beutler 1995; Penka 2001; Anděl 2001; Indrák 2006).

4.1.2 Penicilinový typ

Jiným názvem také haptenový. Typickým haptenovým lékem je penicilin nebo cefalosporiny. Hemolytická anémie se vyskytuje asi u 3 % pacientů, kterým bylo nitrožilně podáváno minimálně 10 miliónů jednotek penicilinu po dobu alespoň jednoho týdne. Tato léčba se v současné době vyskytuje v mnohem menší míře než předchozí desetiletí.

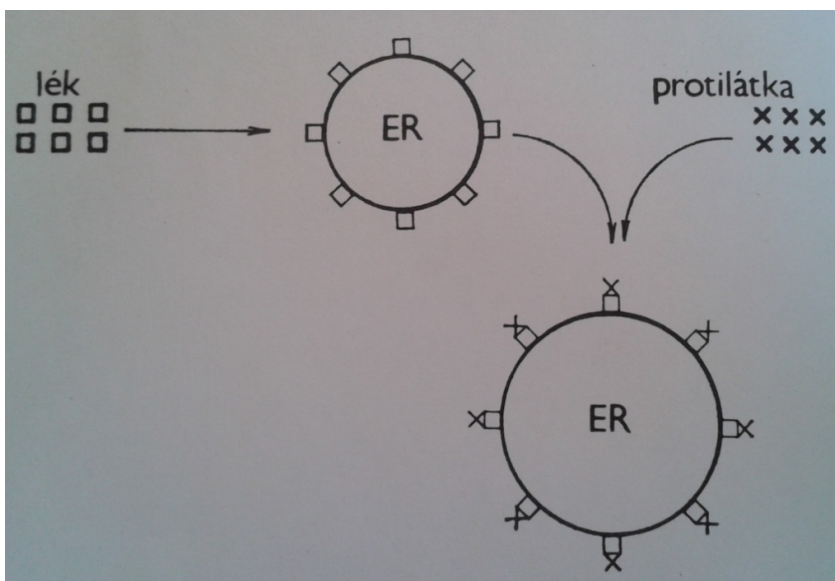
Hemolytická anémie vzniká 7-10 dní po zahájení léčby. Průběh bývá pozvolný a má subakutní ráz. Avšak se může vyvinout těžký, život ohrožující průběh a někdy skončit i smrtí pacienta.

Lék či jeho metabolity jsou adsorbovány na povrch erytrocytů a následně vyvolávají tvorbu protilátek typu IgG. Ty mohou reagovat přímo proti determinantu nonbenzylpenicilloylu. Komplement nebývá aktivován. U některých pacientů, léčených penicilinem, se vytvářely IgM protilátky zaměřené přímo proti determinantu benzylpenicilloylu. Přesto tyto protilátky nebyly spojeny s penicilin-souvisejícím imunitním poškozením červených krvinek. Předpokládá se pevné chemické spojení léku s proteinovým přenašečem.

V nátěru periferní krve se mohou objevit sférocyty. To ovšem není podmínkou. Klesající je hemoglobin a hematokrit, naopak vysoké jsou retikulocyty. Navázané protilátky na erythrocytech lze prokázat pozitivním anti- γ -globulinovým testem se senzibilizací pro IgG protilátky.

Přerušením léčby se vrací vše do normálu. Antiglobulinový test může být i po několika týdnech pozitivní (Donner 1985; Rastetter 1986; Beutler 1995; Penka 2001; Anděl 2001; Horký 2003; Indrák 2006).

Na obrázku 8 je znázorněn vznik hemolytické anémie adsorpcí léku na povrch erythrocytu.



Obr. 8: Adsorpce léku na povrch erytrocytu (Donner 1985).

4.1.3 Stibofenový typ

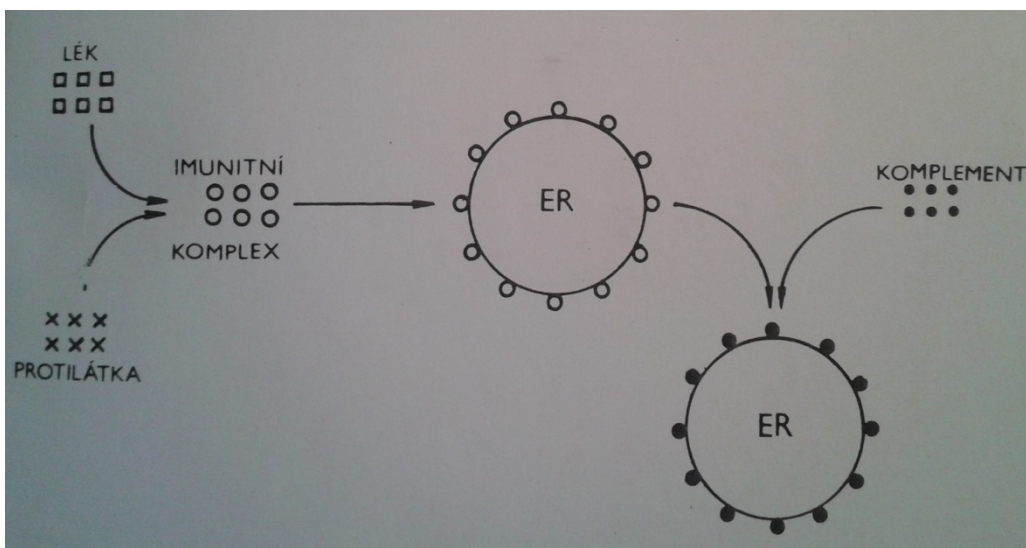
Jinými názvy také imunokomplexový, chinidinový či trojitý komplex. Trojitý komplex proto, že komplex se skládá ze tří složek: lék, vazebné místo pro lék na membráně cílové buňky a protilátka. Zástupci této skupiny léčiv jsou chinin a chinidin. Jedná se o zcela odlišný typ mechanismu.

Pro rozvoj hemolýzy stačí pouze malé množství léku tohoto typu a vyskytuje se především u pacientů, kteří tyto léky již dříve užívali.

„Hemolýza vzniká 1-2 týdny po zahájení léčby.“ Je intravaskulární, vzniká akutně a může se vyvinout do těžkého stavu. Typ tohoto mechanismu může působit i proti leukocytům a trombocytům.

Na tomto typu mechanismu se podílí jak molekula léku, tak membránová struktura. Podávané léky vytváří s protilátkami typu IgM imunokomplex. Tento imunokomplex je adsorbován na povrch membrány erytrocytů a zároveň vyvolává aktivitu komplementu. Následná reakce imunokomplexu a komplementu na povrchu erytrocytů způsobuje hemolýzu. Protilátky mohou být i typu IgG.

Tento mechanismus je zobrazen na obrázku 9.



Obr. 9: Vznik imunokomplexu a jeho reakce s erytrocytem (Donner 1985).

Hemolýza bývá často doprovázená hemoglobinemií a hemoglobinurií. V těžších případech může docházet k selhání ledvin. Přímý antiglobulinový test na přítomnost komplementu je pozitivní. Lék je na erytrocytech poměrně volně vázán, a proto je po promytí odstraněn pouze komplex lék-protilátka, ale komplement je na povrchu erytrocytu ponechán. Zde Donner, 1985 uvádí jiný názor, než je uváděn v ostatní literatuře, na výsledek přímého antiglobulinového testu. Ten je podle něj negativní, ale pozitivní je anti-C₃ a anti-C₄ Coombsův test.

„Aglutinace, lýza a/nebo NAT (nepřímý antiglobulinový test) jsou pozitivní in vitro jen tehdy, je-li současně v testovaném vzorku přítomen příslušný lék.“ Avšak senzitivita tohoto testování je poměrně nízká.

Po přerušení podávání podezřelého léku se vrací vše do normálu (Donner 1985; Rastetter 1986; Beutler 1995; Penka 2001; Anděl 2001; Horký 2003; Indrák 2006).

4.1.4 Neznámý typ

Mechanismus toho typu je stále neznámý.

V tabulce V jsou uvedeny některé typy léků způsobující hemolytickou anémii a jejich zařazení do skupin dle výše uvedených typů.

Tab. V: Léky způsobující hemolytickou anémii (Beutler 1995; Penka 2001; Indrák 2006; Penka, Buliková 2009).

α-metyldopový typ	Penicilinový typ	Stibofenový typ	Neznámý typ
Cefalosporiny	Ampicilin	5-fluorouracil	5-fluorouracil
Cianidanol	Cefaloridine	Amfotericin B	Acetaminofen
Diclofenac	Cefalosporiny	Amidopyrin	Erytromycin
Fludarabin	Cefalotin	Antazolin	Fenacetin
Glafenine	Cefotaxine	Antihistaminika	Chlorpromazin
Ibuprofen	Cianidanol	Cefalosporiny	Ibuprofen
Interferon alfa	Chlorpromazin	Cefatoxine	Insekticid
Kladribin	Karbenicilin	Ceftriaxon	Isoniazid
Kyselina	Karbromal	Diclofenac	Kyselina nalidixová
mefenamová	Metadon	Diethylstilbestrol	Melfalan
Kyselina	Methicilin	Doxepin	Mesantoin
metenamová	Penicilin	Fenacetin	Omeprazol
Latamoxef	Tetracyklin	Fenoprofen	p-aminosalicylová
L-DOPA	Tolbutamid	Hydrochlorothiazid	kyselina
Nomifensin		Chinidin	Streptomycin
Prokainamid		Chinin	Sulindac
Teniposid		Chlorpropamid	Thiazid
Thioridazin		Inzulin	Triamteren
Tolmetin		Karbimazol	
α -metyldopa		Isoniazid	
		Kyselina	
		paraminosalicylová	
		Melfalan	
		Nomifensin	
		Paracetamol	
		Probenecid	
		Radiografické	
		kontrastní látky	
		Rifampicin	

Pokračování tab. V:

α-metyldopový typ	Penicilinový typ	Stibofenový typ	Neznámý typ
		Stibofen Streptomycin Sulfonamidy Sulfonylurea Sulindac Tetracyklin Thiopental Tolmetin	

4.2 Klinický obraz, laboratorní projevy

V prvním případě by měla být u pacientů s hemolytickou anémií a/nebo pozitivním přímým antiglobulinovým testem provedena pečlivá anamnéza. Klinický obraz polékové hemolytické anémie je značně proměnlivý, podobný klinickému obrazu u AIHA. U imunokomplexového typu může být hemolýza doprovázena akutním renálním selháním. Velký počet pacientů projevuje anémií a retikulocytózu. V některých případech imunokomplexového typu lze zaznamenat leukopenii a trombocytopenii, hemoglobinemii a hemoglobinurii.

Hemolytická anémie se objevuje pouze u malého procenta pacientů užívajících lék. U většiny pacientů proběhnou pouze sérologické změny bez průvodních klinických příznaků. Někdy je anémie mírná, postupně se vyvíjející, s příznaky hemolýzy; jindy může být nástup rychlý a velmi vzácně s fatálními následky. Závažnost je také ovlivněna rychlostí hemolýzy. Nutné je rozlišit stav polékové hemolytické anémie od vrozených hemolytických stavů či získaných autoimunních hemolytických žloutenek. Objasnění diagnózy lze provést přímým i nepřímým antiglobulinovým testem a testem na typ protilátky.

V některých případech může být antiglobulinový test pozitivní, i když tento stav nevede k hemolýze a též není podmíněn imunologickými mechanismy. V tomto případě bývá pozitivita testu způsobena adsorpcí bílkovin (IgG, IgA, IgM, C₃, C₄, albuminu, fibrinogenu) na povrch erytrocytu. Tyto změny způsobují potíže při diagnostickém a předtransfuzním vyšetření (Donner 1985; Beutler 1995; Indrák 2006).

„V diferenciální diagnostice vylučujeme vysoké titry chladových protilátek, absenci protilátek Donath-Landsteinerova typu, AIHA s tepelnými protilátkami, enzymopatické HA (hemolytické anémie) a PNH (paroxysmální noční hemoglobinurie) (Indrák 2006).

4.3 Průběh a prognóza

Hemolýza způsobená léky bývá mírná a její prognóza dobrá. Po přerušení podávání léku dojde k úpravě stavu pacienta, leč protilátky s pozitivním antiglobulinovým testem mohou přetrvávat až několik měsíců, i přes zastavenou hemolýzu. Přímý antiglobulinový test bude negativní po „vyčištění“ oběhu. Hrozbu může představovat současně vzniklá těžší trombocytopenie doprovázená krvácením (Beutler 1995; Indrák 2006).

4.4 Léčba

Ve většině případů stačí vynechání léku, způsobujícího hemolytickou anémii, bez dalších léčebných zákroků. V těžších případech se provádí substituční léčba transfuzemi a popřípadě kortikoterapie, i když jsou kortikoidy zpravidla bez účinku (Donner 1985; Indrák 2006).

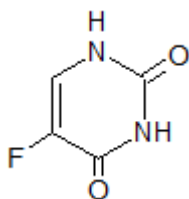
5. Léky

V následující kapitole se zaměřím na některé léky, které způsobují hemolytickou anémii. Pokud není uvedeno jinak, pravděpodobnost vzniku hemolytické anémie po podání léku je velmi vzácná.

5.1 5-fluorouracil

Dalšími názvy také Efudix, Fluoro-Uracil, Verrumal. 5-fluorouracil je cytostatikum. Patří do skupiny pyrimidinových antimetabolitů. Distribuován ve formě injekčního nebo infuzního roztoku. Roztok je čirý a bezbarvý. Užívá se při léčbě některých solidních nádorů, jako je například GIT (gastrointestinální trakt), prsu, ženských pohlavních orgánů, hlavy, krku, plic či močového měchýře. Další použití je v dermatologii k léčbě prekanceróz (Wenke, Mráz, Hynie 1984; Melichar 1987; Vokurka, Hugo 2006; sukl.cz 2014).

Chemický vzorec je zobrazen na obrázku 10.



Obr. 10: 5-fluorouracil (Melichar 1987).

„5-fluorouracil se v organismu mění na účinné nukleosidy 5-fluorouridin (FUR) a 5-fluorodeoxyuridin (FUdR) a dále na příslušné nukleosidy.“ Při začlenění FUR do RNA nejspíš vznikají toxické látky. Pro snížení toxicity těchto látek se používá intravenózní aplikace tymidinu (Wenke, Mráz, Hynie 1984).

Aktivním metabolitem této látky je kyselina 2'-deoxy-5-fluoruridylová. Tato kyselina i 5-fluorouracil jsou silnými inhibitory syntézy DNA – blokují enzym tymidylátsyntetázu a brání přeměně 2'-deoxyuridilové kyseliny na kyselinu tymidylovou (Melichar 1987).

Důvodem přerušení léčby mohou být terminální stádia, onemocnění ledvin či jater, leukopenie pod $3 \cdot 10^9/l$, trombocytopenie pod $100 \cdot 10^9/l$.

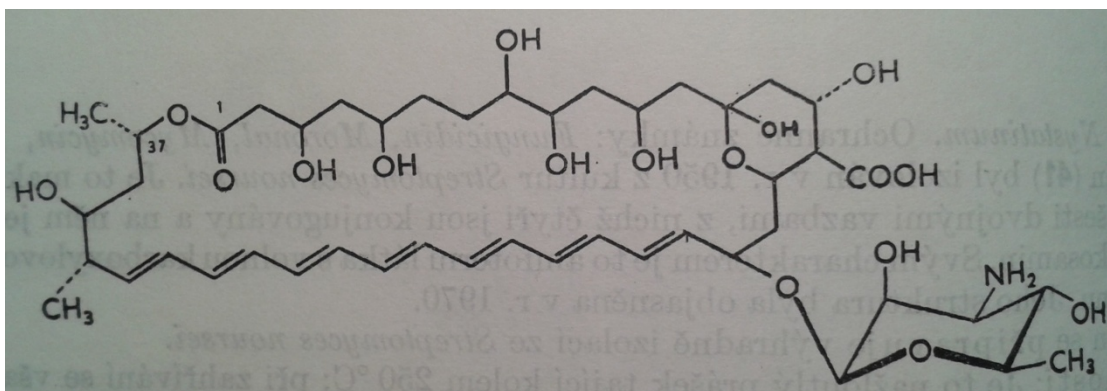
Mezi nežádoucí účinky se řadí průjem, stomatitida, leukopenie a trombocytopenie. V závažných případech se objevuje porucha kostní dřeně (Wenke, Mráz, Hynie 1984; Riedl,

Vondráček 1980). Pravděpodobnost vzniku anémie při podání léku je velmi častá ($\geq 1/10$) (sukl.cz 2014).

5.2 Amfotericin B (AMF)

Jinými názvy Amphocil, Amphotericin, Abelcet, Fungilin, Ampho-Moronal, Fungizone, Amphozone, Mystedin. Amfotericin B je antibiotikum získané z plísně *Streptomyces nodosus*. „Je to nažloutlá krystalická látka bez chuti a vůně.“ Jde o polyenové širokospektré fungistatické až fungicidní antimykotikum. Ve vodě je nerozpustný. Rozpustný je v žlučových kyselinách, ve kterých se přemění na koloidní roztok. Ten je při nízkých teplotách a tmě značně stálý. Pokud se amfotericin B naváže na ergosterol, ovlivní tak membránovou permeabilitu. Je značně toxický, především nefrotoxický. Podáván je parenterálně při léčbě závažných mykóz (Wenke, Mráz, Hynie 1984; Mlichat 1987; Vokurka, Hugo 2006).

Polyenová antibiotika obsahují dlouhý alifatický řetězec s různým počtem konjugovaných dvojných vazeb. Tento řetězec je laktonovou vazbou přeměněn v mnohouhlíkatý kruh a na něj se váže aminocukr (Wenke, Mráz, Hynie 1984). Chemický vzorec amfotericinu B je zobrazen na obrázku 11.



Obr. 11: Amfotericin B (Melichar 1987).

Používá se na léčbu mykóz. Původci mykóz citliví na amfotericin B způsobují kryptokokózy, blastomykózy, kokcidioidomykózy, histoplazmózy, kandidózy, někdy také aspergilózy a sporotrichózy. Také působí na leishmaniózu způsobenou protozoární infekcí a na některé druhy mykoplazmat. Ideální prostředí pro působení amfotericinu B je pH 5,5-7,0.

Při perorálním užití se vstřebává pouze nepatrně, proto se tento způsob podání neužívá často. Pevně se váže na některé orgány, především ledviny a na erythrocyty. Vylučuje se především žlučí. Močí je vylučován pomalu.

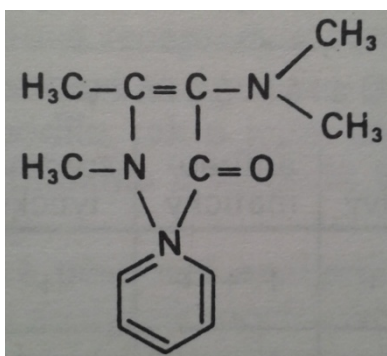
Amfotericin B je značně toxický. Mezi celkovou reakci na tento lék patří bolest hlavy, nechutenství, nauzea, průjemy, horečky, pocit úzkosti, pokles krevního tlaku. Tyto příznaky se tlumí léčbou pomocí analgetik, antihistaminik, popřípadě glukokortikoidy. Nebezpečí představuje poškození ledvin. To je doprovázeno proteinurií, hematurií, cylindrurií, zvýšením hladiny zbytkového dusíku v séru. Někdy se může objevit i hypokalémie, při zvýšeném vylučování hořčíku a draslíku. Vzácně se vyskytuje neurotoxicita. Vazbou na erythrocyty způsobuje hemolytickou anémii. „Anemie, která je častým nežádoucím účinkem při léčbě deoxycholátem amfotericinu B, se vyskytuje u pacientů léčených přípravkem Amphocil pouze v 1,8 %.“ Příznaky vymizí po skončení léčby, ale může se objevit trvalé poškození tubulů při užívání vyšších dávek (Wenke, Mráz, Hynie 1984; sukl.cz 2011).

Při parenterálním užívání léku se často objevují vážné nežádoucí účinky, mezi které patří poruchy trávicího ústrojí, poškození kostní dřeně, hepatotoxicita, nefrotoxicita. Při perorálním podání nejsou vedlejší účinky tak časté, protože lék je špatně vstřebáván. Lze také používat pro lokální způsob užití masti či vaginální tablety (Riedl, Vondráček 1980).

5.3 Amidopyrin

Též aminofenazon, dimethylaminoantipyrin, aminophenazonum. Jedná se o 1-fenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon. Amidopyrin jsou drobné bezbarvé krystalky nebo bílý prášek. Bez zápachu, se slabě nahořklou chutí. Je to syntetická látka. Rozpustnost ve vodě se v jednotlivých knihách neshoduje. Wenke, Mráz, Hynie 1983 uvádí, že látka je špatně rozpustná ve vodě, ale lépe v roztoku fenylbutazonu. Riedl, Vondráček 1980 píše, že se látka dobře rozpouští ve vodě, snadno v 95 % lihu a v chloroformu, mírně v éteru. Vodný roztok amidopyrinu reaguje na lakmusovém papírku slabě zásaditě.

Na obrázku 12 je znázorněn chemický vzorec amidopyrinu.



Obr. 12: Amidopyrin (aminofenazon) (Wenke, Mráz, Hynie 1983).

„Aminofenazon je analgetikum, antipyretikum, antirevmatikum.“ Také má antiflogistické účinky a mírný spasmolytický efekt. Tlumí diurézu. Za určitých okolností může spolu s alkoholem vyvolat těžší stav pacienta. Může způsobit agranulocytózu. Amidopyrin je rychle odbouráván. Metabolizuje se v játrech, kde z něj vzniká kyselina rubazolová. Ta způsobuje zbarvení moči dočervena.

Mezi nežádoucí účinky mohou patřit alergické reakce, poruchy trávicího ústrojí, vážný toxoalergický útlum kostní dřeně s granulocytopenií až granulocytózou. Alergická reakce se projevuje kožními příznaky, rhinopatií, astmatickými obtížemi, poruchami trávicího ústrojí. Při užívání vysokých dávek se mohou dostavit křeče. Tato látka je sice pro člověka méně toxická než pro pokusná zvířata, přesto může způsobit smrt člověka po 6 – 10 g.

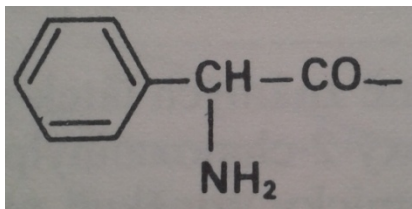
Při akutní otravě amidopyrinem se objevují epileptické křeče, které se opakují, až pacient upadne do bezvědomí. Dále je to srdeční nedostatečnost, široké zornice, klesání teploty. Smrt nastává během několika hodin. Komplikace se častěji vyskytují u starších žen. Člověk, který prodělal leukopenii nebo agranulocytózu po aminofenazonu, už nikdy nesmí tento přípravek užít (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1983).

5.4 Ampicilin (AMP)

Dále také APO-Ampi, Penstabil. Jedná se o širokospektrý penicilin. Užívá se perorálně nebo parenterálně (Vokurka, Hugo 2006). Bílý, mikrokrystalický prášek, charakteristicky slabě zapáchající s hořkou chutí. Vyrábí se polysynteticky z kyseliny 6-aminopenicilanové, velmi složitou cestou. Ta je používána jako špatně rozpustná kyselina, ale jako dobře rozpustná sodná sůl. Je stabilní v kyselém prostředí. Ve vodě se špatně rozpouští. Ideální podmínky pro rozpuštění ve vodě jsou při pH 4 a 20°C. V 95 % lihu,

chloroformu, éteru, acetonu a v olejích je prakticky nerozpustitelný (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1984; Melichar 1987).

Na obrázku 13 je znázorněn chemický vzorec ampicilinu.



Obr. 13: Ampicilin (Wenke, Mráz, Hynie 1984).

Podobně jako ostatní peniciliny inhibuje syntézu buněčné stěny. Pro přechod z bakteriostatického účinku na baktericidní stačí nepatrné zvýšení jeho koncentrace. Působí proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím, enterokokům. Citlivé jsou *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, shigely, salmonely. Naopak odolné vůči ampicilinu jsou stafylokoky, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus morgani*, *Proteus rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Ampicilin se používá při léčbě infekcí močových cest, akutních a chronických pyelonefritid, sepsí, endokarditid, meningitid, infekcí respiračního ústrojí, pneumonií, chronických bronchitid, infekcí žlučových cest, peritonitid, salmonelové infekce a další infekce.

Vstřebává se z trávicího traktu, rychlejší vstřebávání je pozorováno při podání léku nalačno. Dobře proniká do tkání a tělesných dutin. Ampicilin je vylučován močí a do žluči.

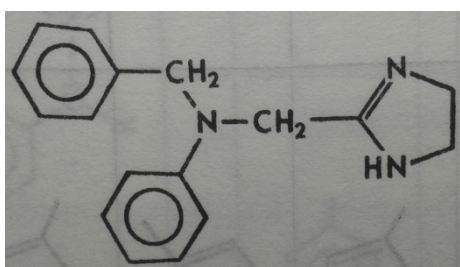
Vzhledem k malé toxicitě ampicilinu jsou nežádoucí účinky spíše spojené s alergií na ostatní peniciliny. Tyto alergie se nejběžněji projevují kožní erupcí. Mezi ně se řadí kopřivky a makulopapulární vyrážky doprovázené svěděním. Častěji se tyto vyrážky vyskytují u dětí, při leukémii, hyperurikémii, při infekční mononukleóze. U alergiků navíc může dojít i k anafylaktickému šoku. Mezi nealergické vedlejší účinky patří artralgie, artropatie, zmatenost, bolest hlavy, parestesie, diarrhoe, zvýšené pocení, tachykardie, nausea, vomitus, poruchy osobnosti, agresivita, úzkosti, deprese, poruchy spánku a řeči. U vážnějších případů může dojít k poruše funkce ledvin a jater. U citlivějších osob až k útlumu krvetvorby. Hemolytická anémie se vyskytuje pouze velmi vzácně (< 1/10 000). Biologické vedlejší účinky jsou výraznější. Může nastat superinfekce, vzniknout střevní dysmikrobie a po větších dávkách lze pozorovat změny jaterních testů.

Při vedlejších účincích je nutné vysadit ampicilin a alergické reakce lze tlumit antihistaminiky nebo kortisonoidy (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1984; ardez.cz 2008).

5.5 Antazolin

Těž Sanorin-Analergin, Spersallerg. Antazolin je sedativní antihistaminikum H1. Používá se jako antialergikum k lokálnímu použití (Vokurka, Hugo 2006).

Chemický vzorek antazolinu je na obrázku 14.



Obr. 14: Antazolin (Melichar 1987).

Vyskytuje se ve dvou formách: Antazolinium chloratum a Antazolinium mesylicum.

5.5.1 Antazolinium chloratum

Nebo také chlorid antazolinia či antazolinum hydrochloricum. Bílý mikrokrytalický prášek bez zápachu, hořké chuti. Je nestálý na vzduchu a světle. Ve vodě nebo 95 % lihu je rozpustný, v chloroformu těžce a v éteru téměř nerozpustný. Užívá se perorálně.

5.5.2 Antazolinium mesylicum

Nebo také methansulfonan antazolinia či antazolinum methansulfonicum. Bílý mikrokrytalický prášek bez zápachu, hořké chuti. Je rozpustný ve vodě, 95 % lihu a chloroformu. Nerozpustný v éteru. Užívá se podkožně, nitrosvalově nebo nitrožilně (Riedl, Vondráček 1980).

5.6 Antihistaminika

Antihistaminika kompetitivně blokují účinek histaminu na jeho receptorech (Vokurka, Hugo 2006). Jde o látky uměle vyrobené. „Jsou příbuzná prokainu, lokálním anestetikům a neuroleptikům (Riedl, Vondráček 1980).“

Dělí se na H_1 – antihistaminika a H_2 – antihistaminika. H_1 – antihistaminika působí na H_1 receptorech a tlumí jeho účinky při alergických reakcích. Jejich použití je při léčbě alergických nemocech. H_2 – antihistaminika jsou kompetitivními antagonisty na H_2 receptorech. Inhibují sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Jejich použití je při léčbě peptického vředu, gastroezofageálního refluxu a refluxní gastritidy, hyperaciditidy (Vokurka, Hugo 2006). Dále se antihistaminika dělí na deriváty:

- Arylmethylové
- Diarylmethylové
- 2-arylethylové, 3-arylpropylové a vyšší ω -arylalkylové
- Difenylaminové a jejich cyklické a heterocyklické analogy
- Deriváty aromatických hydroxysloučenin, merkaptosloučenin a aminů
- Ostatní látky různých typů (Riedl, Vondráček 1980)

„Antihistaminika ruší nebo inhibují většinu typických účinků histaminu, tlumí ústřední nervovou soustavu, mají účinek spasmolytický a lokálně anestetický.“ Užívají se hlavně při akutních a chronických alergických projevech.

Antihistaminika mají velice malý toxický účinek. Pouze výjimečně se může objevit agranulocytóza. Dobře se vstřebávají z trávicího ústrojí a fixují se do tkání (játra, plíce, mozek, ledviny). Část je vyloučena močí.

U otrav dětí antihistaminiky se projevují křeče, nekoordinovaný pohyb, mydriasa, zardělý obličej, hypertermie, nausea, zvracení, suchost sliznic, zvýšená glykémie a počet leukocytů. Mohou se dostavit halucinace, deliria a akutní psychosy.

K nežádoucím účinkům patří závratě, ospalost, únava, přechodné poruchy zraku a sluchu. Výjimečně nausea, zvracení, kolikovitě křeče, průjem, suchost v ústech, tachykardie, palpitace, pokles krevního tlaku, polyurie. Arteficiální dermatitida a enantémy se mohou objevit po lokálním užití (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1984).

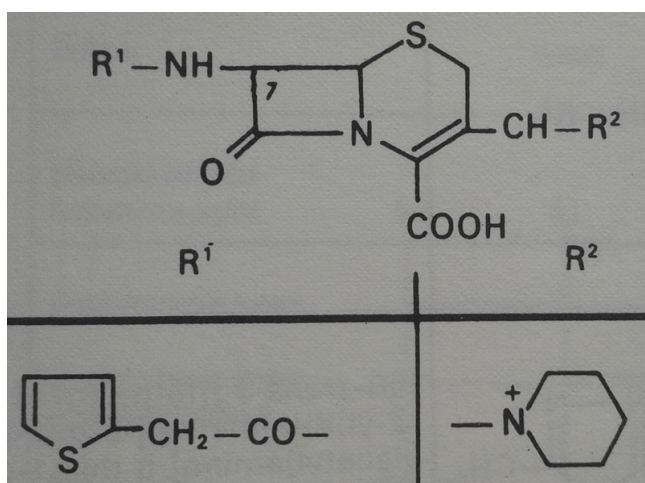
5.7 Cefalosporiny (CEF)

Jde o skupinu β -laktamových antibiotik (Vokurka, Hugo 2006). Tato antimikrobiální látka je izolována z plísně *Cephalosporium acremonium*. Tato plíseň obsahuje tři druhy antibiotik – cefalosporin N, cefalosporin P, cefalosporin C. Cefalosporiny se vyrábí polysynteticky a některé z nich jsou určeny k průmyslové výrobě (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1984).

5.7.1 Cefaloridin

Jinými názvy také Ceporin, Cephadoridin. Širokospektré antibiotikum odvozené od cefalosporinu. U osob s renální anamnézou je neurotoxický (Riedl, Vondráček 1980; Vokurka, Hugo 2006). Vzniká substitucí z kyseliny 7-aminocefalosporanové. Ve vodě je dobře rozpustný, roztok je stabilní za nízkých teplot, ale v alkalickém prostředí se rozkládá.

Na obrázku 15 je chemický vzorec cefaloridinu.



Obr. 15: Cefaloridin (Wenke, Mráz, Hynie 1984).

U bakterií způsobuje inhibici syntézy buněčné stěny. Působí baktericidně na pneumokoky, streptokoky, stafylokoky, klostridia, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitis*, některé kmeny *E. coli*, *Treponema pallidum*. Při vyšších koncentracích působí na enterokoky, haemofilus, *Proteus mirabilis*, klebsiely. Naopak rezistentními jsou enterobakter, pasteurily, pseudomonas, některé kmeny protea.

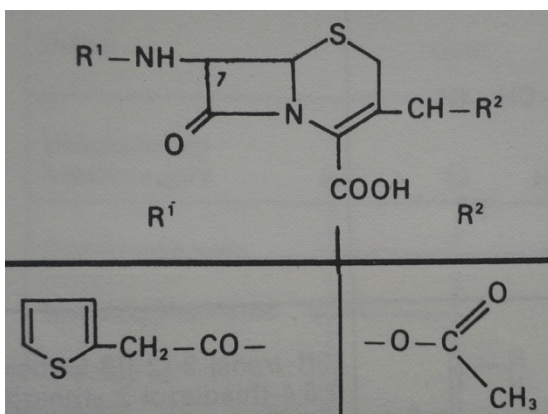
Cefaloridin dobře proniká do tkání a proniká i do plodu. Je vylučován močí, v minimálním množství do žluči.

Cefaloridin je málo toxický. Při vyšších dávkách se může objevit lehké poškození ledvin. Mezi nežádoucí účinky patří poruchy nervové soustavy, alergie (Wenke, Mráz, Hynie 1984).

5.7.2 Cefalotin (CLT)

Širokospektré antibiotikum z I. generace cefalosporinů. Užívá se parenterálně (Vokurka, Hugo 2006). Používá se ve formě sodné soli. Sodná sůl je bezbarvá krystalická látka, dobře rozpustná ve vodě. Stálá v suchém stavu. Roztoky jsou málo stabilní (Wenke, Mráz, Hynie 1984; Melichar 1987).

Chemický vzorec je znázorněn na obrázku 16.



Obr. 16: Cefalotin (Wenke, Mráz, Hynie 1984).

Antimikrobiální účinky jsou podobné jako u cefaloridinu. Působí silně proti stafylokokům. Část cefalotinu je v organismu neacetylována. Vylučován je močí.

Mezi nežádoucí účinky patří lokální podráždění a po nitrožilním podání se mohou objevit tromboflebitidy. Při vysokých dávkách se mohou projevit poruchy ledvin (Wenke, Mráz, Hynie 1984). Hemolytická anémie jako nežádoucí účinek se projevuje pouze vzácně ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) (sukl.cz 2009).

5.7.3 Cefotaxim

Jinými názvy Cefotaxime, Claforan. Širokospektré antibiotikum, patřící do III. generace cefalosporinů. Užívá se parenterálně (Vokurka, Hugo 2006). Distribuuje se ve

formě prášku bílé až slabě nažloutlé barvy. Podává se intravenózně či intramuskulárně ve formě injekčního roztoku.

Při užívání se může vyskytnout celá řada vedlejších účinků. Mezi ty, které souvisí s krví, patří například leukopenie, eosinofilie, trombocytopenie, neutropenie, agranulocytóza či hemolytická anémie. „Z dostupných údajů nelze určit pravděpodobnost vzniku hemolýzy.“

U pacienta užívající tento lék může vyjít pozitivně Coombsův test, falešně pozitivně vyjít test při stanovení glukózy v moči redukční metodou a může způsobit falešný vzestup sérových hladin theofylinu při jeho stanovení koncentrace kapalinovou chromatografií.

V případě předávkování je nutné okamžité vysazení léku a zahájení podpůrné léčby (sukl.cz 2014).

5.7.4 Ceftriaxon

Také Rocephin. Antibiotikum z III. generace cefalosporinů, užívané parenterálně (Vokurka, Hugo 2006). Dodáván ve formě prášku pro injekční roztok. Bílé až slabě nažloutlé barvy. Je podáván pomalu intravenózně či hluboko intramuskulárně ve formě injekčního roztoku.

Ve vzácných případech se vyskytla řada vedlejších účinků. Těmi, které souvisejí s krví, jsou eosinofilie, leukopenie, granulocytopenie, agranulocytóza, poruchy koagulace, trombocytopenie, anémie. Pravděpodobnost výskytu hemolytické anémie je velmi vzácná (<1/10 000).

Během léčby se může projevit falešně pozitivní Coombsův test. „Neenzymatické metody stanovené glukózy v moči mohou dávat falešně pozitivní výsledky.“ Může také dávat falešně pozitivní výsledky při stanovení galaktózy v krvi (sukl.cz 2012).

5.8 Diklofenak

Jinak také Diclofenac, Almiral, APO-Diclo, Arthrex, Dicloream, Feloran, Flamrase, Inflamac, Monoflam, Naclof, Olfen, Rewodina, Veral, Voltaren. Diklofenak je nesteroidní antirevmatikum a analgetikum. Je to derivát kyseliny octové, fenyloctové nebo N-fenylantranilové. Používá se k celkovému i k lokálnímu použití. Způsobuje blokování syntézy prostaglandinů a jiných mediátorů zánětu.

Má silné protizánětlivé účinky, ale také silně toxické. Vedlejší účinky se projevují gastrointestinálními příznaky, gastroduodenálním vředem, průjmy, poruchami krevního obrazu. Pravděpodobnost vzniku hemolytické anémie je velmi vzácná (<1/10 000).

Nasazuje se při léčbě revmatismu, Bechtěrevově nemoci (Wenke, Mráz, Hynie 1984; Vokurka, Hugo 2006; sukl.cz 2013).

5.9 Diethylstilbestrol (DES)

Jinými názvy diethylstilbestrolum, diethylstilbestrolum dipropionicum, diethylstilbestrolum solubile, Agostilben, Cyren A, Cytonal (Melichar 1987). Má estrogení aktivitu. Bez steroidního charakteru (Vokurka, Hugo 2006). Ve vodě je téměř nerozpustný. Lze ho rozpouštět v alkoholu, éteru, chloroformu, ve zředěných hydroxidech. Používá se u akromegalie, při karcinomu prostaty a jeho metastázách ke snížení hladiny androgenů. Snižují nebo odstraňují bolest, což vede ke zlepšení stavu pacienta.

V dnešní době je jeho použití značně omezeno či v některých zemích dokonce zakázáno kvůli podezření vzniku rakoviny. Ta se dříve také objevovala u dcer žen, které v těhotenství DES užívaly.

Mezi nežádoucí účinky patří gynekomastie a po dlouhodobém užívání může vzniknout karcinom prsu (Wenke, Mráz, Hynie 1984; Melichar 1987).

5.10 Doxepin

Tricyklický amin, podávaný jako antidepresivum ve formě hydrochloridu (Vokurka, Hugo 2006). Dodáván ve formě kapslí či roztoku.

Mezi nežádoucí účinky patří ospalost, která i s pokračující léčbou postupně ustupuje. Dalšími vedlejšími účinky jsou rozmazané vidění, retence moči, sucho v ústech, zácpa, přibývání či ztráta na váze, nízký krevní tlak při vstávání, vyrážka, záchvaty, hepatitida. Pro přerušení léčby je doporučeno postupné vysazování a snižování dávek (Ogbru 2014).

5.11 Erythromycin (ERY)

Též také Aknefug-El, Aknemycin, Clinofug, Emu-V, Eryfluid, Erythrocin, Zineryt, erythromycinum, erythromycinum stearicum, Ilotycin, Ilosone (Melichar 1987; Vokurka, Hugo 2006). Antibiotikum podávané při alergiích na penicilin. V dermatologii se používá

lokálně k léčbě akné (Vokurka, Hugo 2006). Je izolován z mikroorganismu *Streptomyces erythraeus*. Krystalický prášek bílé nebo slabě nažloutlé barvy, bez zápachu, hořké chuti. Je hygroskopický. Ve vodě špatně rozpustný, ale rozpouští se v 95 % lihu, chloroformu, éteru (Riedl, Vondráček 1980). Vyrábí se biosynteticky. Spolu s kyselinami vytváří soli. Stálý je v suchém stavu, v pH nižším než 5 je rychle rozkládán.

Jeho toxicita je poměrně nízká. Užívá se při léčbě stafylokokových infekcí, účinkuje na grampozitivní i gramnegativní koky, grampozitivní bakterie i některé gramnegativní (*Bordetella pertusis*), *Haemophilus influenza*, brucely a pasteurely, spirochéty, aktinomyceta, rickettsie, bedsonie, *Mycoplasma pneumonia*, některá protozoa (Wenke, Mráz, Hynie 1984; Melichar 1987).

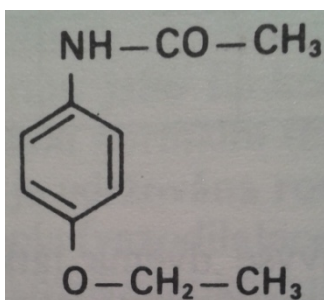
Erythromycin inhibuje syntézu proteinů. V užívaných koncentracích je bakteriostatický. Užívá se perorálně, parenterálně, intramuskulárně. Vylučován je žlučí, stolicí a močí.

Toxicita erythromycinu i jeho solí je zanedbatelná. Naopak toxicita esterů je mnohem vyšší a mohou vyvolat cholestatický ikterus. Ojedinele se vyskytují alergické reakce nebo superinfekce či lehké gastrointestinální příznaky (Wenke, Mráz, Hynie 1984).

5.12 Fenacetin

Jinak také phenacetinum, acetfenetidín, acetyl-p-fenetidin (Melichar 1987). Je antipyretikum a antineuralgikum. Při dlouhodobém užívání může poškodit ledviny (Vokurka, Hugo 2006). Bezbarvé, lesklé, šupinkovité krystalky nebo krystalický prášek bílé barvy, bez chuti a zápachu. Vyrábí se synteticky. Ve vodě a éteru je špatně rozpustný, rozpouští se ve vroucím 95 % lihu, v chloroformu, vroucím etanolu, acetonu nebo ve vroucí vodě, i když s obtížemi. Užívá se perorálně. Dobře se vstřebává z trávicího ústrojí. Metabolizuje se v játrech a vylučován je močí.

Chemický vzorec fenacetinu je na obrázku 17.



Obr. 17: Fenacetin (Wenke, Mráz, Hynie 1983).

Má antipyretický a analgetický účinek, zvyšuje účinek antineuralgik a hypnotik a při užití vyšších dávek v kombinaci s kofeinem působí euforicky. Pro děti je tento lék nevhodný vzhledem k jejich citlivosti na něj.

Známy jsou prudké i chronické otravy. Za příznaky, naznačující chronickou otravu fenacetinem, se považuje šedomodré až šedofialové zbarvení kůže, v krvi průkazná anizocytóza, makrocytóza, zmnožení retikulocytů, zvýšená osmotická rezistence. Při hemolytické anémii se v erytrocytech mohou objevovat Heinzova tělíska. Příznaky mohou být i psychického či nervového rázu.

Při odvykací kúře se dostávají abstinenční příznaky – bolesti hlavy, tremor, záškuby, poruchy spánku, revmatické bolesti, průjmy střídající se se zácpou, depresivní a úzkostné stavy, epileptiformní záchvaty, delirantní stavy, halucinace.

Mezi nežádoucí účinky patří alergické reakce, poruchy bílého i červeného krevního obrazu či toxické poškození jater. Dále hemolytická anémie, methemoglobinémie nebo acidóza. Při chronickém užívání může vzniknout závislost (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1983; Melichar 1987).

5.13 Fludarabin

Nebo také Fludara. Je to cytostatikum ze skupiny purinových antimetabolitů. Jeho použití je především při léčbě hematologických malignit (Vokurka, Hugo 2006). Používá se hlavně k léčbě chronické lymfocytární leukémie (CLL) B-buněčného typu. Je distribuován ve formě koncentrátu pro přípravu injekčního či infuzního roztoku. Roztok je čirý, bezbarvý.

Výčetem z řady vedlejších účinků je infekce, lymfoproliferativní onemocnění, myelodysplastický syndrom (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML), neutropenie, anémie, trombocytopenie, myelosuprese, zmatenost, poruchy vidění, zvracení, průjem a další. Pravděpodobnost vzniku hemolytické anémie je méně častá ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

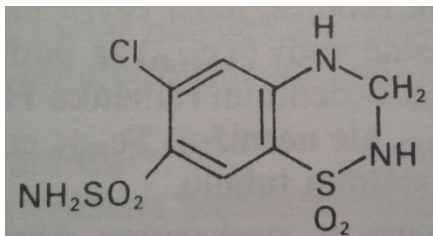
Při předávkování nastává pozdní slepota, kóma a smrt (sukl.cz 2012).

5.14 Hydrochlorothiazid

Jinak také Amilorid/Hct, APO-Methazide, Aquaretic, Moduretic, dichlorothiazid, Dichloride, Hydro-Diuril, Hydro-Saluric, Esidrex, Hypothiazid (Melichar 1987; Vokurka, Hugo 2006). Je to thiazidové diuretikum (Vokurka, Hugo 2006). „Krystalický, bílý prášek

bez zápachu, chuti slabě hořké.“ V acetonu se snadno rozpouští, méně v lihu a vodě, vůbec se nerozpouští v éteru, chloroformu, benzenu.

Chemický vzorec je na obrázku 18.



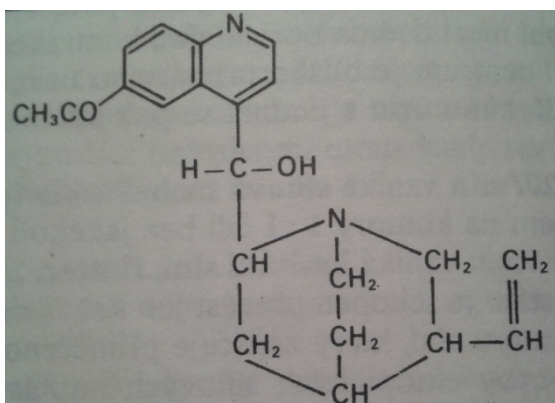
Obr. 18: Hydrochlorothiazid (Wenke, Mráz, Hynie 1983).

Hydrochlorothiazid je užíván perorálně, rychle vstřebáván a vylučován ledvinami. Je užíván při kardiálních a nefrotických edémech. Není vhodný pro cirhotiky, u kterých může vyvolat kóma. U pacientů s hypertenzí přechodně snižuje krevní tlak.

Mezi vedlejší účinky patří hypokalémie, hypochloremická alkalosa, nausea, anorexie, urticaria, závratě, trombocytopenie, agranulocytóza, hyperurikémie (Riedl, Vondráček 1980).

5.15 Chinidin

Dále také Kinilentin, Kinidin durules, chinidinium sulfuricum, síran chinidinia. Jde o stereoizomer chininu a také o protoplasmatický jed. Používá se jako antiarytmikum u fibrilace síní (Riedl, Vondráček 1980; Vokurka, Hugo 2006). Alkaloid obsažený v kůře chinovníku. Chemický vzorec je na obrázku 19.



Obr. 19: Chinidin (Wenke, Mráz, Hynie 1983).

Jemné bezbarvé jehličkovité krystalky nebo bílý lehký krystalický prášek, bez zápachu s velmi hořkou chutí. „Na světle se zbarvuje žlutě.“ Je dobře rozpustný v 95 % lihu, chloroformu, vroucí vodě. V éteru je nerozpustný (Riedl, Vondráček 1980).

Užívá se perorálně, při fibrilaci síní, sinusové tachykardii, paroxysmální supraventrikulární i ventrikulární tachykardii. Proniká do tkání, kde se z velké části váže. Metabolizuje se v játrech, vylučován je močí. Váže se na lipoproteiny a tím inhibuje pohyb iontů membránami. U myokardu snižuje excitabilitu, automacii, zpomaluje a oslabuje konduktivitu, ovlivňuje refrakterní fázi, stažlivost, vagový účinek. Dále ovlivňuje cévy, kosterní svalstvo.

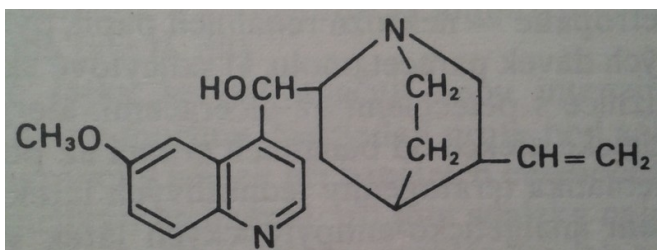
K nežádoucím účinkům patří gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení, průjemy, kolikovitě bolesti), cinchonismus, komorová tachykardie, komorová fibrilace, snížení tlaku krve, zrychlení frekvence komor, asystolie, alergické reakce, degenerace myokardu, čerstvý zánět myokardu nebo srdeční nitroblány, embolie, infarkt (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1983).

5.16 Chinin

Alkaloid získávaný z kůry chinovníku. Chinovník se pěstuje v horských polohách tropických krajů. Typický lék pro léčbu malárie. Při podání vyšších dávek se mohou dostavit poruchy zraku, sluchu, bolesti hlavy, závratě, alergie a může být poškozen i plod (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1983; Vokurka, Hugo 2006). Má mírné antipyretické a analgetické účinky (Wenke, Mráz, Hynie 1983). Používá se také v potravinářském průmyslu pro výrobu toniku.

Chinin je krystalická látka bílé barvy, velmi hořké chuti. Je nerozpustný ve vodě, ale rozpustný v etanolu a chloroformu. Rozkládá se na světle a vzduchu. Patří mezi protoplazmatické jedy, které ruší některé enzymatické pochody (Melichar 1987).

Na obrázku 20 je znázorněn jeho chemický vzorec.



Obr. 20: Chinin (Wenke, Mráz, Hynie 1983).

Je rychle vstřebáván z trávicího traktu a poté se váže na plazmatické bílkoviny. V játrech se metabolizuje a močí je vylučován.

Časté, a především rozmanité, jsou nežádoucí a toxické účinky. Mezi ty patří bolesti hlavy, horečka, závratě, poruchy vidění, nauzea, zvracení, kožní alergická reakce, hypotenze, poruchy krevního obrazu (Wenke, Mráz, Hynie 1984). „Akutní hemolytická anémie, zvaná také jako „blackwater fever“, je závažnou až fatální komplikací, při níž akutní hemolytická anémie iniciuje renální selhání“ (Fendrich 2005).

Chinin se vyskytuje v několika formách: cortex chinae, chininium chloratum, tinktura chinae, extractum chinae fluidum, extractum chinae siccum, chininium sulphuricum (Riedl, Vondráček 1980).

5.17 Chlorpromazin

Dále také Klorproman, Largactil, Plegomazin, chlorpromazinium chloratum, Aminazin, Chlorprom, Largactil, Megaphen, (Melichar 1987; Vokurka, Hugo 2006). Neuroleptikum řadící se do skupiny fenothiazinů, užívající se k léčbě psychóz. Při vyšších dávkách se mohou projevit extrapyramidové příznaky (Vokurka, Hugo 2006). Chlorpromazin je olejovitá kapalina. Chlorpromaziniumchlorid je krystalický prášek bílé barvy, bez zápachu, s hořkou chutí. Rozpustný ve vodě, etanolu, chloroformu. Nerozpustný je v éteru a benzenu. Je uchováván v tmavých, dobře uzavíratelných nádobách pro jeho citlivost na světlo (Riedl, Vondráček 1980; Melichar 1987).

Chlorpromazin má mnoho vlastností: adrenolytické, anticholinergické, hypotenzivní, spasmolytické, hypotermické, anestetické, antiemetické, antihistaminové. Silně působí na CNS, kterou tlumí. Užívá se pro léčbu psychomotorických neklidů, halucinací, úzkostných a obsedantních neuróz. Dále je používán v oborech neurologie, vnitřním lékařství, gynekologii, chirurgii, pediatrii, anesteziologii a dermatologii. Je užíván pro úpravu různých kortikoviscerálních poruch, při svědění, škytavce, dráždění ke kašli, závratích, zvracení (Melichar 1987; Wenke, Mráz, Hynie 1983).

Pokud vzniknou nežádoucí účinky, potom to jsou hypotenze, extrapyramidový syndrom, potenciální hepatotoxicita, leukopenie, granulocytopenie, agranulocytóza, alergická reakce (svědění, erytémy, makulopapulostní enantémy, irtikarie), porucha zrakové akomodace, u žen se objevuje nepravidelný menstruační cyklus, často se objevuje i nárůst tělesné hmotnosti (Riedl, Vondráček 1980; Melichar 1987).

5.18 Chlorpropamid

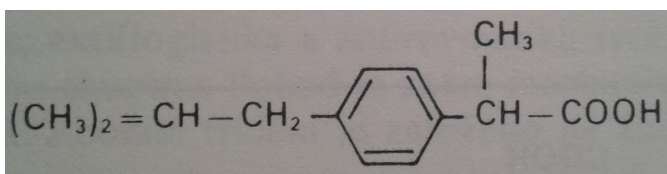
Jinými názvy Diabinese, Prodiaben (Melichar 1987). Lék užívaný při léčbě cukrovky 2. typu (Vokurka, Hugo 2006). Bezbarvá krystalická látka, rozpustná v ethanolu a acetonu, nerozpustná ve vodě. (Melichar 1987). Je vylučován pomalu.

K nežádoucím účinkům se řadí palpitace a svírání na hrudníku, bolesti hlavy, výjimečně somnolence, závratě, léková vyrážka, nausea, průjmy, cholestatická žloutenka. Lék je nesnášenlivý k alkoholu (Riedl, Vondráček 1980).

5.19 Ibuprofen

Jinými názvy také APO-Ibuprofen, Brufen, Dolgit, Ibalgin, Ibuprof, Irfen, Nurofen. Analgetikum a nesteroidní antirevmatikum k celkovému i lokálnímu použití (Vokurka, Hugo 2006). Slabě účinná protizánětlivá látka. V malých dávkách má pouze analgetické účinky (Wenke, Mráz, Hynie 1984).

Bezbarvá krystalická látka, nerozpustná ve vodě, rozpustná v ethanolu, éteru, acetonu, ve vodných roztocích alkalických hydroxidů a uhličitánů. Je stálá na vzduchu (Melichar 1987). Chemický vzorec je na obrázku 21.



Obr. 21: Ibuprofen (Wenke, Mráz, Hynie 1984).

Užívá se perorálně k léčbě revmatismu, artritidy revmatického původu, artróz.

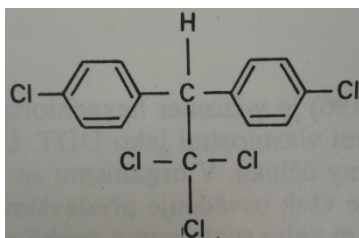
K nežádoucím účinkům patří vliv na trávicí ústrojí, bolesti hlavy, poruchy vidění a jaterních funkcí. Může snižovat plodnost (Wenke, Mráz, Hynie 1984; Melichar 1987). Pravděpodobnost vzniku hemolytické anémie jako nežádoucího účinku je velmi vzácná ($<1/10\ 000$) (sukl.cz 2014).

5.20 Insekticidy

Insekticidy jsou přípravky a prostředky používané k hubení hmyzu. Dělí se podle několika kritérií:

- Podle způsobu vniknutí:
 - Dýchací jedy – kyanovodík (cyklon A a B)
 - Kontaktní jedy – chlorované insekticidy (chlorfenothan, hexachlorcyklohexan), organofosfáty
 - Požerové jedy
- Podle původu:
 - Přirozené – nikotin, rotenon, pyrethriny, allezhtin
 - Syntetické – chlorované uhlovodíky (DDT, chlorcyklohexan, aldrin, dieldrin), organické deriváty kyseliny fosforečné

Kontaktní jedy snadno pronikají chitinovým povrchem a poškozují nervový systém hmyzu. Použití chlorovaných uhlovodíků je pro jejich vedlejší účinky pod přísným dohledem, a nebo jsou z použití zcela vyřazeny. Mezi vedlejší účinky DDT (obr. 22) patří i zhoubné následky. Fosforované látky jsou pro člověka jedovaté, protože působí jako inhibitory cholinesterázy. V současné době se přiklání k používání přirozených prostředků. Těmi jsou třeba tzv. atraktacia, která specificky lákají samečky některých druhů hmyzu (Wenke, Mráz, Hynie 1984; Vokurka, Hugo 2006).



Obr. 22: DDT (Wenke, Mráz, Hynie 1984).

5.20.1 DDT

Dichlordifenyltrichlormethylmethan. Krystalický prášek bílé barvy a jemné ovocné vůně. Málo těkavý, ve vodě nerozpustný, rozpustný v organických rozpouštědlech.

DDT se užíval perorálně k léčbě roupů, lidského a krysího svrabu. Působí jako křečový jed, a proto ovlivňuje nervovou soustavu.

Příznaky akutní otravy jsou rýma, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, průjem, výjimečně pruritus, svalové záškuby, svalové bolesti, neklid, epileptické záchvaty. Může se také vyskytnout poškození jater, ledvin a srdce (Riedl, Vondráček 1980).

5.21 Interferon alfa

Jiným názvem také Roferon A. „Imunomodulans s protivirovými a protinádorovými účinky. Užívá se k léčbě malignit (trichocelulární leukemie, chronická myeloidní leukemie, Kaposiho sarkom u pacientů s AIDS, lymfomy) a chronické hepatitidy B a C“ (Vokurka, Hugo 2006).

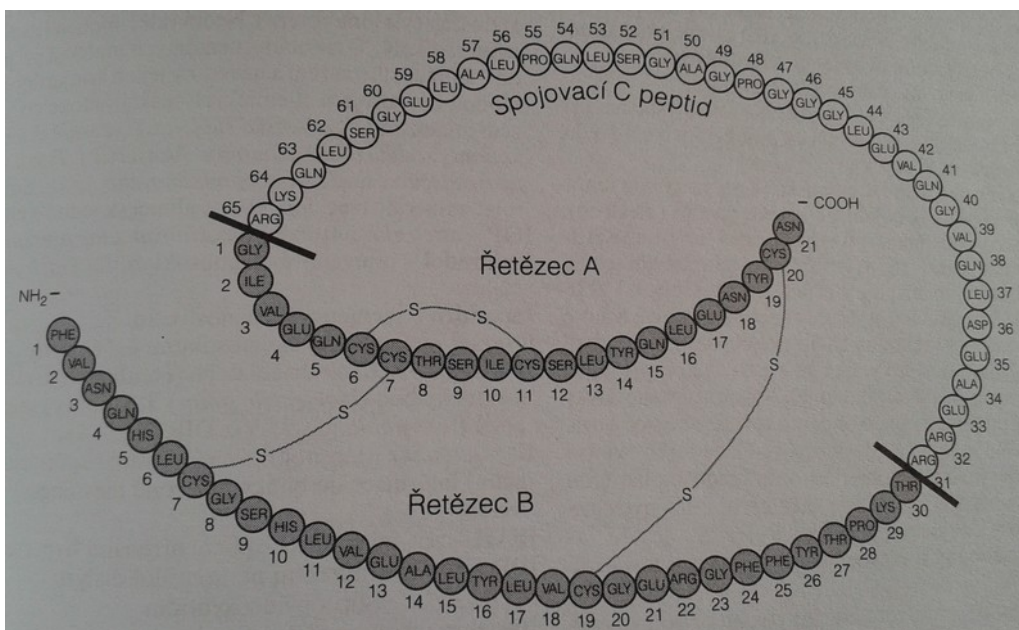
Jde o glykoproteiny, syntetizované buňkou infikovanou virem. Mohou blokovat rozmnožování DNA- i RNA- virů. Lze ho považovat ze ideální antivirotikum. Pro producenta není toxický, působí virově specificky, jako širokospektré chemoterapeutikum přírodní inhibitor replikace všech zkoumaných virů. Může se také používat jako antineoplastikum.

Lidský interferon byl připravován z infikovaných lidských leukocytů. Prokázané jsou 3 typy. V budoucnu lze očekávat úplnou syntézu (Melichar 1987).

5.22 Inzulin

Hormon, který vzniká ve slinivce břišní (*pankreas*) v beta-buňkách Langerhansových ostrůvků. Reguluje glykémii a metabolismus sacharidů a dále ovlivňuje metabolismus bílkovin a lipidů. Sám je ovlivňován koncentrací glukózy v extracelulární tekutině a hormony trávicího ústrojí. Působí anabolicky a tlumí lipolýzu. Jeho zvýšené vylučování je po jídle, kdy reaguje na zvýšenou hladinu glukózy v krvi. Glukóze umožňuje vstup do buňky a její další využití. „V cílových tkáních působí přes specifický receptor, který má charakter tyrosinkinázy.“ Ovlivňuje látkovou přeměnu především v játrech, svalstvu a tukových buňkách.

Inzulin je peptid, tvořený 51 aminokyselinami spojenými dvěma řetězci (A, B). Ty jsou spojeny C peptidem. Tento řetězec je znázorněn na obrázku 23.



Obr. 23: Inzulin (Vokurka, Hugo 2006).

Pokud je inzulinu nebo jeho účinku nedostatek vzniká onemocnění *diabetes mellitus*. Při něm dochází ke zvýšení hladiny cukru v krvi. Inzulin může být i ve formě léku. Ten se dělí podle rychlosti nástupu účinku a podle doby působení. Užívá se různými způsoby.

U inzulinu je možnost předávkování za vzniku hypoglykémie. Může být použit k léčbě hyperkalemie (Melichar 1987; Vokurka, Hugo 2006). Při snížení dávky inzulinu nemocnému může dojít k diabetickému kómatu.

Mohou se projevit i vedlejší účinky jako kopřivka, alergické a anafylaktické jevy, lokální úbytek tkáně (Riedl, Vondráček 1980).

5.23 Isoniazid (INH)

Dále také Nidrazid, isoniazidum, Hydrazid, Neoteben, Rimifon. Patří do skupiny antituberkulotik. Jeho užívání může způsobit nedostatek vitamínu B₆. Mikrokrystalický prášek bílé barvy nebo bezbarvé krystalky bez zápachu, hořké chuti. Vyrábí se synteticky. Na světle je nestálý a zbarvuje se dožluta. Rozpustný je ve vodě, 95 % lihu, chloroformu, nerozpustný je v éteru. (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1984; Melichar 1987; Vokurka, Hugo 2006).

Jeho účinky jsou bakteriostatické. Působí na akutní infiltrativní plicní tuberkulosu, akutní diseminovanou tuberkulosu, ovlivňuje extrapulmonální tuberkulosu, aktinomykosu.

Isoniazid se užívá perorálně i parenterálně, je dobře vstřebáván, metabolizován v játrech, vylučován močí, stolicí a slinami.

Nežádoucími účinky jsou bolesti hlavy, porucha rovnováhy, závratě, diplopie, suchost v ústech, hyperreflexie, mravenčení na hlavě a dolních končetinách, obtížná mikce, obstipace, flatulence, hypomanické stavy, nespavost, zhoršování epilepsie, polyneuritida, polyradikuloneuritida, poškození krevního obrazu, poškození jater a ledvin, špatné vnímání modré a zelené barvy, alergické reakce. Hemolytická anémie je velmi vzácná (<1/10 000). Na isoniazid rychle vzniká rezistence (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1984; Melichar 1987, sukl.cz 2010).

5.24 Karbenicilin

Širokospektrální polysyntetický penicilin proti gramnegativním bakteriím (Vokurka, Hugo 2006). Prášek bílé barvy, hyroskopický, dobře rozpustný ve vodě, v kyselém prostředí nestálý. Působí na gramnegativní bakterie, především na *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Proteus rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas pyocyanea*.

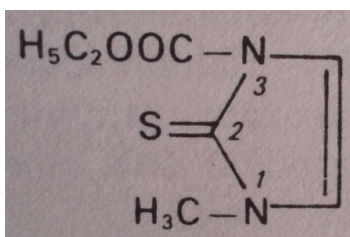
Užívá se perorálně, intravenózně, parenterálně. Částečně je vylučován žlučí, ale především močí.

Je používán k léčbě močových infekcí, septických onemocnění u popálenin (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1984; Melichar 1987).

5.25 Karbimazol

Dalšími názvy Neomercazole, Neo-Thyreostat (Melichar 1987). Je to tyreostatikum, užívání při zvýšené funkci štítné žlázy (hypertyreózy) (Vokurka, Hugo 2006). Prášek bílé barvy či bezbarvý, bez zápachu s postupně se vyvíjející hořkou chutí. Melichar 1987 uvádí charakteristického zápachu.

Chemický vzorec je na obrázku 24.



Obr. 24: Karbimazol (Wenke, Mráz, Hynie 1984).

Užívá se perorálně, a to při léčbě hypertyreózy, tyreotoxikóze, před operací nebo před podáním radioaktivního jódu. Proniká placentou i do mléka, proto může být ovlivněna funkce štítné žlázy plodu i kojence.

K nežádoucím účinkům patří granulocytopenie, agranulocytóza či alergie (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1984; Melichar 1987).

5.26 Karbromal

Používá se jako sedativum a hypnotikum (Vokurka, Hugo 2006). Krystalický prášek bílé barvy, bez chuti a zápachu. Rozpustný pouze ve vroucí vodě a v 95 % lihu. Může způsobit lékový exantém (Riedl, Vondráček 1980).

5.27 Kladribin

Jinými názvy také Leustatin či Litak. Cytostatikum patřící do skupiny purinových analog. Používá se při léčbě lymfoproliferativních onemocnění, především vlasatobuněčné leukémie (Vokurka, Hugo 2006). Je distribuován ve formě injekčního roztoku. Roztok je čirý a bezbarvý.

Mezi nežádoucí účinky související s krví patří pancytopenie, neutropenie, trombocytopenie, anémie, lymfopenie, hypereosinofilie, hemolytická anémie, amyloidóza. Dalšími jsou bolest hlavy, závratě, nespavost, úzkost, srdeční šelest, zvracení, zácpa, průjem a další. Pravděpodobnost vzniku hemolytické anémie je méně častá ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) (sukl.cz 2009).

5.28 Kyselina nalidixová

Také Nevigramon, Nalidixin, Negram, Nogran, Wintomylor (Melichar 1987; Vokurka, Hugo 2006). Používá se k léčbě močových infekcí (Vokurka, Hugo 2006). Je to chemoterapeutikum s antibakteriálními účinky působícími především na gramnegativní bakterie, a to hlavně na *E. coli*, některé druhy enterobakterů, klebsiel a protea.

Krystalický prášek bílé až nažloutlé barvy a bez zápachu. Kyselina nalidixová je nerozpustná ve vodě, ale rozpustná v chloroformu, 95 % lihu. Je dobře vstřebávána z trávicího ústrojí. Částečně je vylučována močí.

Nežádoucími účinky jsou nauzea, zvracení, průjem, kožní reakce, fotosenzibilizace, bolesti hlavy, závratě, poruchy vidění, únava, nespavost, křeče, žloutenka, poruchy jater a krevního oběhu, hypoglykémie, glykosurie (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1984).

5.29 Kyselina paraaminosalicylová (PAS)

Jinak také p-aminosalicylová kyselina. Syntetický izomer kyseliny aminosalicylové. Lék v minulosti užívaný k léčbě tuberkulózy (Vokurka, Hugo 2006). Jde o chemoterapeutikum, působí bakteriostaticky ideálně při pH 7,0 – 7,5. Ve vodě málo rozpustná, ale vytváří rozpustné soli. Působí tuberkulostaticky na *M. tuberculosis*, méně na *M. bovis*.

Podává se perorálně, intravenózně. Je dobře absorbována ze žaludku a střeva. Vylučována je močí.

K nežádoucím účinkům patří GIT obtíže (nechutenství, nauzea, průjmy, spazmy, meteorismus), změny probíhají na jaterních testech, játra jsou zvětšená až nekrotizující. V malé míře se vyskytuje cholestatický ikterus. Dalšími vedlejšími účinky jsou poruchy ledvin, hematurie, cylindrurie, albuminurie, hematopatie, methemoglobinémie, snížení protrombinu, alergie. Při infúzích sodných solí se může projevit hypokalémie (Wenke, Mráz, Hynie 1984).

5.30 Latamoxef

Jinými názvy také Moxalactam, Moxam. Jde o antibiotikum ze skupiny cefalosporinů. Užívá se parenterálně (Vokurka, Hugo 2006).

5.31 Levodopa (L-DOPA)

Také nazývaná Isicom, Madopar, Sinemet, Stalevo. V těle se přeměňuje na dopamin. „Používá se jako antiparkinsonikum.“ Ovlivňuje bradykinezi, rigiditu, méně třes. Po dlouhodobém užívání účinek klesá a stav je kolísavý (Vokurka, Hugo 2006). Prekurzor dopaminu a noradrenalinu. Užívá se perorálně a je vstřebáván ze střev.

Ovlivňuje CNS a svalovou rigiditu, málo tremor. Její vedlejší účinky jsou kardiovaskulární (tachykardie, zesílení srdečních kontrakcí, arytmie), na trávicí ústrojí

(nauzea, zvracení, anorexie), metabolismus, CNS (zmatenost, delirium, paranoia, halucinace) (Wenke, Mráz, Hynie 1983).

5.32 Melfalan

Jinak také Alkeran. Používá se při léčbě myelomu (Vokurka, Hugo 2006). Užívá se perorálně. Toxicky působí na hemopoetický systém. Výjimečně se vyskytují nauzea a zvracení (Wenke, Mráz, Hynie 1984). Hemolytická anémie po podání se vyskytuje jen vzácně ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$). Vzácné jsou také alergické reakce (sukl.cz 2014).

5.33 Mefenytoin

Těž Epilan Gerot, Mesantoin, Triantoin. Antiepileptikum ze skupiny hydantoinů (Melichar 1987; Vokurka, Hugo 2006). Používá se při psychomotorické formě epilepsie, psychomotorických záchvatech, parciální epilepsii. Bílý krystalický prášek bez chuti a zápachu. Ve vodě nerozpustný, rozpouští se v 95 % lihu, chloroformu, etanolu a loužích.

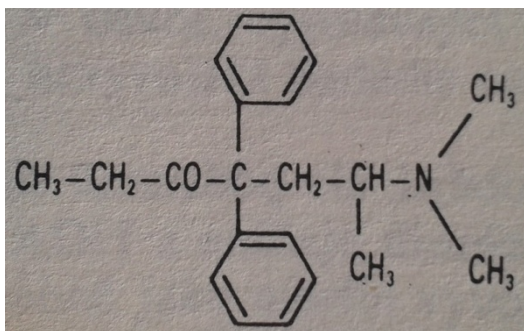
Toxicita je poměrně vysoká a způsobuje hypnosedativní účinky, enantémy, GIT potíže, poškození krevetvorby, ledvin, závratě, hyperplasie dásní. Nutná kontrola krevního obrazu (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1983, Melichar 1987).

5.34 Methadon

Jinými názvy také Depridol, Dorexol, Heptadon, Mecidon, Polamidon (Melichar 1987). Opiát, vyráběný synteticky, účinky podobný morfinu a heroinu. Užívá se perorálně, díky jeho účinkům ho lze nahradit za ilegální opiáty při terapii drogově závislých (Vokurka, Hugo 2006). Bílý krystalický prášek hořké chuti, bez zápachu. Rozpouští se ve vodě, 95 % lihu, chloroformu, nerozpustný je v éteru. Metabolizuje se v játrech, vylučován je močí, částečně i stolicí.

K nežádoucím účinkům patří obluzení, nauzea, zvracení, pocení, závratě (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1983).

Chemický vzorec je na obrázku 25.



Obr. 25: Methadon (Wenke, Mráz, Hynie 1983).

5.35 Methicilin

Používá se parenterálně při rezistenci stafylokoků na G-penicilin (Vokurka, Hugo 2006). Mikrokrytalický bílý prášek bez zápachu či se slabým charakteristickým. Je stálý v suchém stavu. Má antimikrobiální účinek. Užívá se intramuskulárně, intravenózně, parenterálně. Ve vodě je rozpustný, ale nerozpouští se v chloroformu, éteru, olejích.

Nežádoucí účinky se projevují lokálním drážděním, alergickými reakcemi, oligurií, hematurii, neutropenií (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1984; Melichar 1987).

5.36 Omeprazol

Jinak také Losec, Ultop. „Antiulcerózum. Inhibitor protonové pumpy“ (Vokurka, Hugo 2006). Jsou to tvrdé želatinové tobolky, oranžové a modré barvy s bílými až běžovými mikropelety. Užívány k léčbě příznaků refluxu.

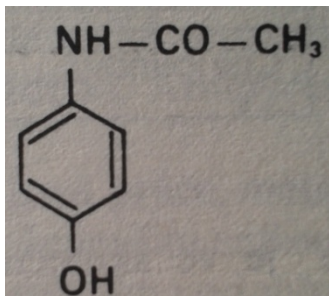
Mezi vedlejší účinky, které mají spojitost s krví, patří leukopenie, trombocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie. Mezi další vedlejší účinky patří např. bolest hlavy, závratě, nespavost, průjem, zvracení aj. (sukl.cz 2012).

5.37 Paracetamol

Nebo také acetaminofen, Anaflon, Andrews, Ataralgin, Coldrex, Dafalgan, Defalgan, Effergal, Febrilix, Guajanal, Korylan, Mexalen, Mexavit, Migränerton, Panadol, Paralen, Solpadeine, Spasmopan, Tabalgin, Tylenol (Melichar 1987; Vokurka, Hugo 2006). Analgetikum, antipyretikum. Lék na tlumení bolesti a snižování horečky. Je dobře snášen, proto ho lze užívat i v pediatrii. Po předávkování může nastat akutní selhání jater (Vokurka,

Hugo 2006). Jde o metabolický produkt fenacetinu. Lze ho také získat z anilinu biotechnologickým postupem.

Chemický vzorec je na obrázku 26.



Obr. 26: Paracetamol (Wenke, Mráz, Hynie 1983).

Krystalická látka bílé barvy. V teplé vodě, etanolu, dimethylformamidu, acetonu, ethylacetátu je rozpustný. V benzenu a petroléteru je nerozpustný. Může vyvolat methemoglobinémii nebo žaludeční potíže. Při vyšších dávkách působí hepatotoxicky. (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1983; Melichar 1987).

Distribuuje se ve formě tablet či infuzního roztoku. Roztok je čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý. Mezi vedlejší účinky spojené s krví patří trombocytopenie, leukopenie a neutropenie. Dále jsou to poruchy krevních destiček a kmenových buněk, hemolytická anémie. Ta se vyskytuje velmi vzácně (<1/10 000) (sukl.cz 2012; suk1.cz 2013).

5.38 Penicilin

Baktericidní antibiotikum patřící do skupiny beta-laktamových antibiotik. Používán je především u streptokokových infekcí. Některé bakterie se staly na penicilin rezistentní. Je netoxický, ale riziko může představovat Hoigného syndrom - akutní stav po nitrosvalovém podání depotního penicilinu. Nejedná se o alergii, ale o důsledek průchodu mikroagregátů léku drobnými cévami (Vokurka, Hugo 2006).

Penicilin je získáván z plísně *Penicillium notatum*. Nejvýznamnějším penicilinem je penicilin G. Díky odolnosti proti kyselému pH ho lze užívat perorálně. Vážné alergické reakce mohou nastat po parenterálním podání, po dlouhodobém a opakovaném užívání penicilinu, po léčích kombinovaných s dalšími látkami. Dělí se na tři spektra:

1. Se základním úzkým spektrem
2. Protistafylokokové

3. Se širším spektrem (Wenke, Mráz, Hynie 1984)

Penicilin je dodáván jako bílý nebo téměř bílý mikrokrytalický prášek pro přípravu injekčního roztoku. Vedlejšími účinky spojenými s krví jsou mimo hemolytické anémie také eozinofilie, trombocytopenie. Hemolytická anémie je velmi vzácný nežádoucí účinek (<1/10 000). Dalšími nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, zvracení, průjem, bolesti kloubů a další (sukl.cz 2010).

5.39 Probenecid

Dále také Benemid. Antiuratum, užívaný při léčbě dny. Zvyšuje vylučování kyseliny močové. Nepůsobí proti záchvatu (Vokurka, Hugo 2006). Je derivátem kyseliny benzoové. Je dobře absorbován z trávicího ústrojí (Wenke, Mráz, Hynie 1984).

K vedlejším účinkům patří dermatitidy, pruritus, GIT obtíže, otoky, precipitace urátů v tubulech. Mohou se objevit i alergické reakce a psychické změny (Riedl, Vondráček 1980).

5.40 Prokainamid

Jinými názvy také procainamid, APO-Procainamide. Patří do skupiny antiarytmik skupiny Ia. Je podáván při léčbě komorových arytmií (Vokurka, Hugo 2006). Bílý nebo světle nažloutlý krystalický prášek, bez zápachu, hořké chuti. Ve vodě a 95 % lihu se snadno rozpouští, naopak ho nelze rozpustit v éteru a benzenu.

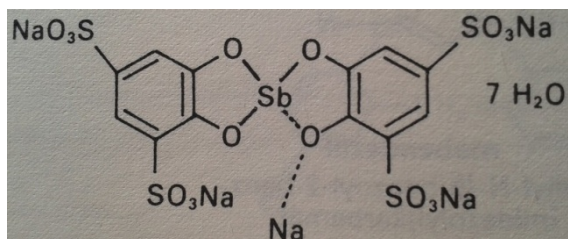
Podáván je perorálně, z trávicího ústrojí je velmi dobře a rychle absorbován. Vylučuje se močí. Bezprostředně působí na myokard, toxické a nežádoucí účinky jsou podobné jako u chinidinu. Dalšími vedlejšími účinky jsou anorexie, nevolnost, zvracení, horečka, lékový exantém, agranulocytóza reverzibilní lupus erythematosus. I terapeutické užití je značně shodné jako u chinidinu (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1983).

5.41 Rifampicin (RIF)

Jinak nazývaný také Arficin, Benemicin, Rifamor, Tubocin, rifampin, Rifa, Rifadin, Rimactan. Je to baktericidní ansamycinové antibiotikum a antituberkulotikum získané ze *Streptomyces mediterranei*. Působí širokospektrálně, především na grampozitivní i gramnegativní koky, stafylokoky, grampozitivní bakterie (*M. tuberculosis*), gramnegativní bakterie jsou většinou málo citlivé až na *H. influenzae*. Dále se používají při léčbě těžkých

5.42 Stibofen

Je to organická sloučenina - antimonový derivát pyrokatecholu s trojmocným antimonem. Používá se na léčbu několika tropických onemocnění (schistosomóza, klonorchióza). Má anthelmintický účinek, který spočívá ve zničení vajíček parazita. Chemický vzorec je na obrázku 28.



Obr. 28: Stibofen (Wenke, Mráz, Hynie 1984).

Ve vodě dobře rozpustný. Na vzduchu oxiduje za vzniku toxických metabolitů. Podává se parenterálně, vstřebává se z trávicího ústrojí, vylučuje močí.

Nežádoucími účinky mohou být respirační a srdeční deprese, podráždění CNS, jater a ledvin, nauzea, zvracení, bolest hlavy, bradykardie, periferní neuritidy, poruchy krevního obrazu (Wenke, Mráz, Hynie 1984; Vokurka, Hugo 2006).

5.43 Streptomycin (STM, STR)

Dále také Omnamycin S, Strepolin, Streptaquaine, Supracillin. Antibiotikum, řadí se do skupiny aminoglykosidů. Používán je k léčbě tuberkulózy a v kombinaci s jinými antibiotiky k léčbě některých infekcí. Streptomycin je izolován z plísně *Streptomyces griseus* a je vyráběn fermentací (Melichar 1987; Vokurka, Hugo 2006). Je to bílý krystalický prášek, bez zápachu, nahořklé chuti, silně bazický, hygroskopický, rozpustný ve vodě, v chloroformu nerozpustný. Stabilní je při pH 2 – 8 a také v roztocích.

V minulosti byl považován za antibiotikum s úzkým spektrem účinku. Dnes se však považuje za širokospektré s účinkem na gramnegativní bakterie (méně na *Pseudomonas*, *Proteus*, některé enterobaktery, *E. coli*, salmonely, více na pasteurely, *Actinobacillus malei*, klebsiely, hemofily, *Brucella tularensis*), grampozitivní bakterie (*M. tuberculosis*, *Streptococcus viridans*, *Bacillus anthracis*), močové infekce, peritonitis, infekce respiračního ústrojí, bakteriální endokarditidu, bakteriální meningitidy. Jeho účinky jsou bakteriostatické i baktericidní. Působí na syntézu bílkovin.

Podáván je intramuskulárně nebo parenterálně. Vylučuje se žlučí, močí, v malém množství stolicí.

Nežádoucími účinky jsou poškození VIII. mozkového nervu, poruchy sluchu, rovnováhy, poškození ledvin a s tím snížené vylučování, závratě, nejistá chůze, kochleární poškození, stomatitis, nauzea, pokles krevního tlaku, bolesti hlavy, artralgie, průjmy, cylindrurie, méně se pak projevují nefrotické příznaky, hematopatie, poškození jater, periferní neuritida. Také se vyskytují alergické reakce, euforie, hypomanie (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1984; Melichar 1987).

5.44 Sulfonamidy

Používají se jako chemoterapeutika při léčbě bakteriálních infekcí. Jejich účinky jsou bakteriostatické, středně širokého spektra a způsobují inhibici syntézy kyseliny dihydrolistové. Liší se farmakokinetickými vlastnostmi – lokální i celkové použití (Vokurka, Hugo 2006). Působí na grampozitivní i gramnegativní bakterie. Především pak na streptokoky A, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducrei*, pneumokoky, *E. coli*, brucely, *Pasteurella pestis*, *Bacillus anthracis*, nokardie, aktinomycety, některé bedsonie, gonokoky, meningokoky, shigely, klebsiely, enterobaktery, pseudomonády.

Užívají se perorálně či parenterálně. Vážou se na bílkoviny plazmy. Vylučují se močí, v menší míře sekrety či stolicí.

Vyskytují se i nežádoucí účinky mezi které patří trávicí potíže, alergické reakce, fototoxicita, poruchy funkce ledvin, krevní poruchy, únava, deprese CNS, artralgie, vertigo, konjunktivitida, hepatitida (Wenke, Mráz, Hynie 1984; Vokurka, Hugo 2006). Pravděpodobnost vzniku hemolytické anémie je velmi vzácná (sukl.cz 2009). Sulfonamidů je mnoho druhů, kterými se podrobněji zabývají Riedl a Vondráček (1980).

5.45 Sulfonylurea

Nebo také sulfonylmočovina. Skupina antidiabetik, která snižují glykemii, tím, že zvyšují sekreci endogenního inzulínu. Užívají se perorálně. Mezi tato léčiva patří např. tolbutamid, glipizid, glibenklamid, gliklazid, gliquidon, glimepirid, glibornurid (Vokurka, Hugo 2006). Mohou se vyskytnout alergické reakce či vznik protilátek, poruchy metabolismu tuků, zvýšené kardiovaskulární potíže (Melichar 1987).

5.46 Sulindac

Nebo také Clinoril. Nesteroidní látky s protizánětlivým účinkem, k léčbě bolestí, zánětů, horeček (Vokurka, Hugo 2006).

5.47 Tetracyklin (TET)

Jinými názvy také Oricyclin, Tetrachel, Tetracycline-K. Širokospektré antibiotikum proti řadě mikroorganismů, především proti chlamydiím či mykoplasmatům. Užívá se perorálně, parenterálně i lokálně. Způsobuje inhibici proteosyntézy. Ukládá se do kostí a v zubech. Užívání tetracyklinu se projevuje poruchou mineralizace nebo malformacemi skupin zubů v závislosti na době podávání (Vokurka, Hugo 2006).

Krystalický prášek žluté barvy, bez zápachu, hořké chuti. Mírně hygroskopický. Ve vodě rozpustný, v chloroformu a éteru nerozpustný. Na světle se zbarvuje do tmavé barvy. V minulosti byl vyráběn synteticky, poté byl izolován ze *Streptomycet* (*Streptomyces aureofaciens* či *Streptomyces viridofaciens*), ze kterých se získává fermentací. Nejčastější způsob podávání je perorálně. Působí na koky, bakterie, bacily, aktinomycety, spirochéty, leptospiry, rickettsie.

Vedlejším účinkem může být vznik lékového exantému (Riedl, Vondráček 1980; Melichar 1987).

5.48 Thiazid

„Středně silná diuretika. Působí v distální části nefronu. Snižují reabsorpci sodíkových a chloridových iontů. Zvyšují ztráty draslíku močí.“ Používány jsou především při hypertenzi v kombinaci se srdeční insuficiencí a retencí vody.

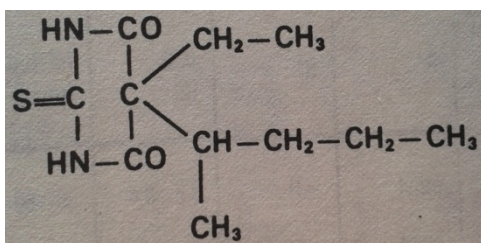
Krystalický prášek, bílé barvy, bez zápachu, slabě hořké chuti. Rozpouští se v acetonu, naopak nerozpustný je v éteru, chloroformu, benzenu. Vstřebáván je z trávicího ústrojí, vylučován je močí.

K nežádoucím účinkům patří narušení iontové rovnováhy, zhoršení glukózové tolerance, diabetes, zhoršení dny, porucha metabolismu tuků, zvýšená urikémie, alergická reakce, hypokalémie, nausea, anorexie, urticaria, závratě, trombocytopenie, agranulocytosa (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1983; Vokurka, Hugo 2006).

5.49 Thiopental

Barbiturátové anestetikum s celkovým účinkem na velmi krátkou dobu (Vokurka, Hugo 2006). Látka žluté nebo žlutavě bílé barvy, zapáchající po česneku, hořké chuti. Hygroskopická. Ve vodě nerozpustná, rozpustná v tucích a tukových rozpouštědlech. Roztoky jsou nestálé. Podáván je intravenózně. Působí na CNS, dýchání, cirkulaci, kosterní svalstvo, hladké svalstvo v hlubší anestezii, lokální účinky.

Nežádoucími účinky jsou deprese dechu, laryngospasmus, vzácně arytmie, pokles tlaku krve, možné poškození jater (Riedl, Vondráček 1980; Wenke, Mráz, Hynie 1983). Chemický vzorec je na obrázku 29.



Obr. 29: Thiopental (Wenke, Mráz, Hynie 1983).

5.50 Thioridazin

Psychorelaxační, antianxiózní, antidepressivní, antipsychotické účinky. Účinkem podobný chlorpromazinu. Vzácně se vyskytuje pouze porucha jater. Pro své účinky (útlum psychomotoriky) se užívá v dětské psychiatrii a pediatrii u poruch chování, koktavosti, enurézy (Wenke, Mráz, Hynie 1983; Vokurka, Hugo 2006). Používán je i ve vnitřním lékařství a gynekologii (Melichar 1987).

Krystalický prášek bílé nebo krémově bílé barvy, bez zápachu, hořké chuti. Nestálý na světle, ve vodě rozpustný, v éteru nikoli. Vedlejší účinky jsou mírné a objevují se vzácně. Mezi ně patří tlumivý účinek, tremor, suchost v ústech, porucha akomodace zraku, galaktorrhoea (Riedl, Vondráček 1980).

5.51 Tolbutamid

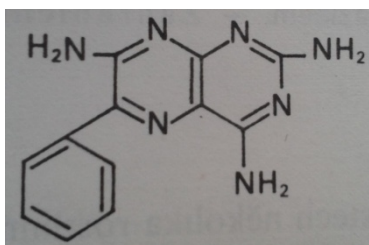
Jiným názvem také Dirastan. Antidiabetikum podávané perorálně (Vokurka, Hugo 2006). Krystalický prášek, bílé barvy nebo bezbarvý, bez zápachu, jemně hořké chuti. Ve

vodě nerozpustný, rozpouští se v lihu, acetonu. Při užívání se projevuje nesnášenlivost alkoholu.

Nežádoucími účinky jsou nechutenství, průjem, kožní projevy, alergie, nevolnost, výjimečně bolest hlavy (Riedl, Vondráček 1980; Melichar 1987).

5.52 Triamteren

Kalium šetřící diuretikum (Vokurka, Hugo 2006). Není silným diuretikem, ale při současném podání s jinými diuretiky zvyšuje jejich účinek. Má i hypotenzivní účinek. Vedlejší účinky jsou minimální (Wenke, Mráz, Hynie 1983). Chemický vzorec triamterenu je na obrázku 30.



Obr. 30: Triamteren (Wenke, Mráz, Hynie 1983).

5.53 α -methyldopa

Jinými názvy také Dopagen, Dopamet, Dopegyt, Aldomet, Aldometil, Presinol. Antihypertenzivum s centrálním působením (Vokurka, Hugo 2006). Jedná se o α -methylderivát prekursoru noradrenalinu. Ve vodě rozpustný, i ve zředěných kyselinách a zásadách. Užívá se perorálně. Vylučován je močí a stolicí. Vedlejší účinky nebývají časté. Patří mezi ně ospalost, závratě, depresivní stavy, ortostatická hypotenze, retence tekutiny s edémy, sucho v ústech, nauzea, nechutenství, průjmy, léková horečka, granulocytopenie, poškození jater (Wenke, Mráz, Hynie 1983; Melichar 1987). Hemolytická anémie se vyskytuje jen vzácně (sukl.cz 2013).

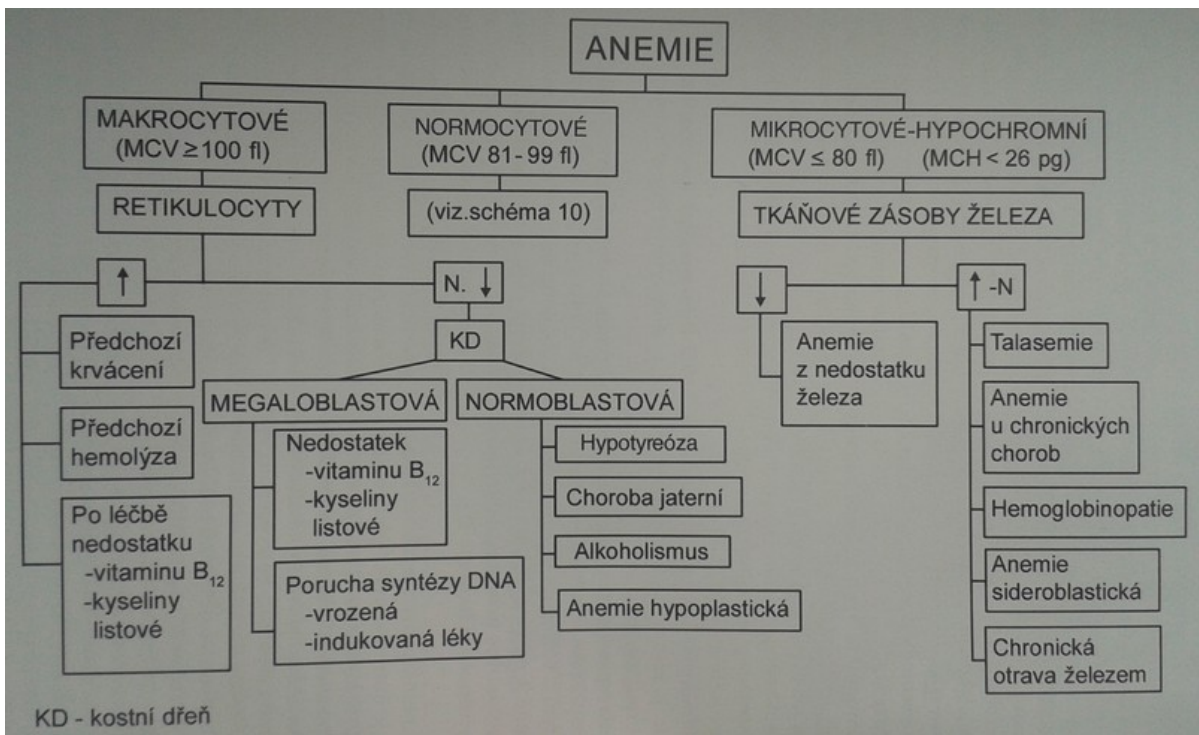
6. Diagnostika

Nejdůležitější je si uvědomit, že diagnostika chudokrevnosti není konečnou diagnózou, ale že je projevem dalšího onemocnění. Proto je nejdůležitějším určením etiopatogeneze anémie. Při diagnostice se přihlíží na věk a pohlaví pacienta, změnu přirozeného poměru objemů erytrocytové masy a plazmy v cirkulaci. Dalšími důležitými faktory jsou pečlivý rozbor anamnézy, fyzikální vyšetření, hematologické vyšetření včetně krevního obrazu, zhodnocení nálezu v kostní dřeni. Potřebnými mohou být i vyšetření biochemická, imunologická, radionuklidová, molekulárněbiologická či ultrastrukturální. Nelze opomenout ani rodinou anamnézu se zaměřením na chudokrevnost, žloutenku či splenektomii. U anamnézy jedince se především pátrá po výskytu krevních ztrát, předchozích operačních výkonech na trávicím ústrojí, abúzu alkoholu. U žen je pozorován menstruační cyklus, anamnéza potratů či současné těhotenství. Dalším kritériem je přihlídnutí na medikamentózní léčbu či profesionální anamnézy. K rozpoznání anémie rozhodně přispívá i zhodnocení celkového zdravotního stavu pacienta.

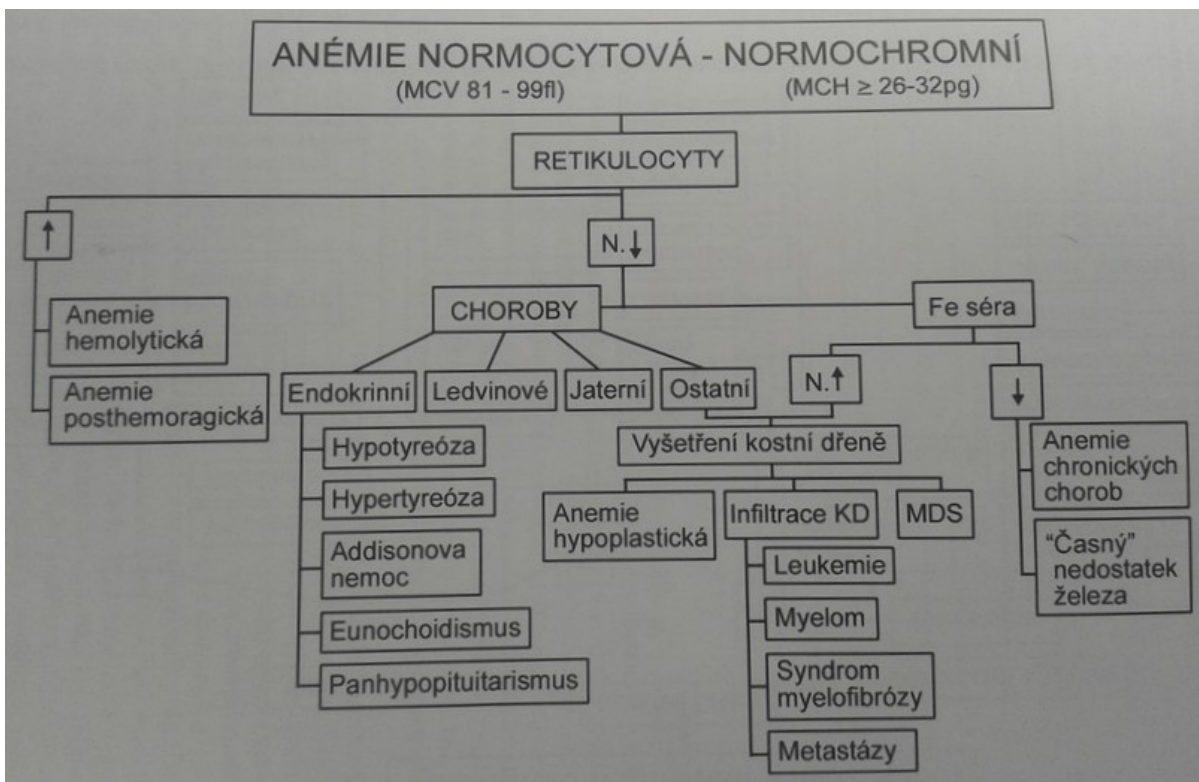
Nejvýznamnější je hematologické vyšetření skládající se z vyhodnocení krevního obrazu a vyšetření kostní dřene. Etiologické faktory chudokrevnosti lze vyčíst i z morfologické charakteristiky červených krvinek. Dále se stanovuje počet retikulocytů, který vyjadřuje intenzitu produkce červených krvinek v kostní dřeni. Cennými informacemi je mikroskopické zhodnocení červených krvinek, při kterém můžeme objevit cenné informace, které by nám automatické analyzátoři neposkytly (Anděl 2001).

Na obrázku 31 je schéma diagnostických kroků k rozpoznání charakteru anémie. U anémie mikrocytové/hypochromní je důležité vyšetření tkáňových zásob železa. Toto vyšetření pomáhá rozlišit anémii z nedostatku železa a anémii se zvýšenými tkáňovými rezervami. Postup u této anémie je na obrázku 32. U anémie normocytové-normochromní se nejdříve určuje počet retikulocytů. Pro určení makrocytové anémie se využívá určení počtu retikulocytů a vyšetření kostní dřene.

Nejobtížnějším zařazením anémie podle vyvolávajícího mechanismu bývá u anémie podmíněné multifaktoriálně, která je doprovázená chronickým onemocněním jater či ledvin nebo u současného výskytu několika chorobných stavů s široce pojatou léčbou (Indrák 2006).



Obr. 31: Diagnostický postup při řešení anemického stavu (Indrák 2006).



Obr. 32: Diagnostický postup u normocytové-normochromní anémie (Indrák 2006).

7. Diskuze

Anémie neboli chudokrevnost je typická sníženým hemoglobinem a hematokritem. Nemusí se vždy projevovat sníženým počtem erytrocytů. Příčinou bývá porucha krvetvorby nebo krvinek či jiné onemocnění. Anémie obecně patří k nejčastějším chorobným stavům. Nutriční anémie postihuje podle Světové zdravotnické organizace 30 % lidstva (Penka 2001). Toto onemocnění nejčastěji postihuje ženy a děti mladší 5-ti let. Klinickým příznakem anémie je nedostatečné prokrvení a okysličení tkání. Anémie lze rozdělit dle morfologických a patofyziologických kritérií. Morfologické dělení se uplatňuje v laboratorní diagnostice, kdežto patofyziologické dělí anémie dle příčiny a způsobu vzniku.

Příčin vzniku hemolytických anémií je mnoho. Mohou ji způsobit fyzikální nebo chemické příčiny, zvířecí či rostlinné jedy, infekční onemocnění, ale především je způsobena léky. V dnešní době je nemocným lidem a především starším pacientům předepisováno obrovské množství léků. Pacient je v domnění účinnosti užívá, ale ne každý si již uvědomí, že některé léky mohou snižovat účinnost jiného léku či dokonce spolu interagovat a dát tak vzniku nežádoucím účinkům. Proto by každé předepsání léku mělo být pečlivě zváženo a především by ošetřující lékař měl být seznámen s již užívanými léky.

Chudokrevnost nebývá konečnou diagnózou, a proto je nezbytné určit její etiopatogenezi. Při diagnostice je nutné přihlížet na věk a pohlaví, změnu přirozeného poměru objemů erytrocytové masy a plazmy v cirkulaci. Důležitými faktory jsou také rozbor anamnézy, fyzikální a hematologické vyšetření. Lékař by měl diagnózu doplnit o vyšetření biochemické, imunologické, radionuklidové, molekulárněbiologické nebo o ultrastrukturální vyšetření. Diagnóza by se neměla brát na lehkou váhu, protože, ač pouze v ojedinělých případech, může toxická hemolytická anémie skončit smrtí.

Literatura se této problematice ve většině případů dotýká pouze okrajově. Proto doufám, že ucelení těchto informací do mé práce bude v budoucnu někomu přínosem.

8. Závěr

Cílem mé práce bylo přiblížení často opomíjených toxických hemolytických anémií. Anémie patří k nejčastějším chorobným stavům vůbec. Dělí se na několik skupin dle různých kritérií. Toxické hemolytické anémie způsobují vnější noxy a jejich příčiny nelze přiřadit k již známým defektům erytrocytů. Hemolýza je doprovázena dalšími kompenzačními znaky krvetvorných orgánů, a i přesto není určení tohoto onemocnění jednoznačné. Mezi příčiny způsobující toxické hemolytické anémie patří zvířecí a rostlinné jedy, fyzikální, chemické a infekční příčiny nebo užití léku. Léčba je ve většině případů účinná, ale známé jsou i smrtelné následky. U hemolytické anémie způsobené léky mnohdy stačí vysazení hemolýzu-způsobujícího léku, v ostatních případech je vyžadován složitější zákrok. U diagnózy by se nemělo nic opomenout a především by se měly zvážit všechny možné důvody onemocnění.

Při vypracovávání této práce byla většina informací ve zdrojích pouze povrchová a většina z nich se týkala hlavně hemolýzy imunní. Po vypracování této bakalářské práce mi přibyl další důkaz toho, že nikdy nevíme, co na nás kde „číhá“ a je důležité své zdraví nezanedbávat a především o něj pečovat.

9. Seznam použité literatury

ANDĚL, Michal. *Vnitřní lékařství*. 1. vyd. Praha: Galén, 2001, 230 s. ISBN 80-726-2085-1.

Ardez Pharma spol. s r. o. (2008), ardez.cz, staženo z: http://www.ardez.cz/pdf/ampicillin_1.pdf, 15. 11. 2014.

BEGEMANN, Herbert Begemann a Johann RASTETTER. *Klinische Hämatologie*. 3., upr. a rozš. vyd. Stuttgart; New York: Thieme, 1986. ISBN 31-344-7203-1.

BEUTLER, Ernest et al. *Williams hematology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995. ISBN 00-707-0386-8.

BIČÍK, Vítězslav. *Základy hematologie a imuno hematologie*. Olomouc: Rektorát Univerzity Palackého v Olomouci, 1992, 52 s.

BUREŠ, Jan a Jiří HORÁČEK. *Základy vnitřního lékařství*. 1. vyd. Praha: Galén, 2003, 870 s. ISBN 80-726-2208-0.

CETKOVSKÝ, Petr. *Intenzivní péče v hematologii*. 1. vyd. Praha: Galén, 2004, 572 s. ISBN 80-726-2255-2.

DONNER, Ludvík, *Klinická hematologie*. Praha: Avicenum, 1985, 448 s.

FENDRICH, Zdeněk (2005), solen.cz, staženo z: <http://www.solen.cz/pdfs/far/2005/02/03.pdf>, 15. 11. 2014.

FRIEDMANN, Bedřich a Jaroslav VAŇÁSEK. *Hematologie v praxi*. Praha: Galén, 1994. ISBN 80-858-2405-1.

HORKÝ, Karel. *Lékařské repetitorium*. 1. vyd. Praha: Galén, 2003, 788 s. ISBN 80-726-2241-2.

HOWARD, Martin R a Peter J HAMILTON. *Haematology: an illustrated colour text*. New York: Churchill Livingstone, 1997, 110 S. ISBN 04-430-5276-X.

HRDINA, Vratislav. *Přírodní toxiny a jedy*. Praha: Galén, 302 s. ISBN 80-726-2256-0.

HULE, Vilém a Mikuláš HRUBIŠKO. *Hematologie a krevní transfúze: učební text pro střední zdravotnické školy, obor zdravotních laborantů*. 3. přeprac. vyd. (1. české vyd.). Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1969, 198 s.

CHARRIN, Martine a Patrick VANNESTE. *Hématologie: aspects théoriques et pratiques*. Paris: Doin, 1991. ISBN 978-270-4006-618.

CHROBÁK, Ladislav (2004), zdravi.e15.cz, staženo z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/hemolyticke-anemie-161359>, 12. 10. 2014.

INDRÁK, Karel a Štefan ALUŠÍK. *Hematologie*. 1. vyd. Praha: Triton, 2006, 278 s. Vnitřní lékařství. ISBN 80-725-4868-9.

KLATT, Edward C. *Robbins and Cotran atlas of pathology*. Philadelphia: Saunders, 2006, 529 s. ISBN 1-4160-0274-x.

MAČEK, Peter aj (1993), [sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com), staženo z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0300483X94902526>, 14. 10. 2014.

MELICHAR, Bohuslav. *Chemická léčiva*. 3. přeprac. vyd. Praha: Avicenum, 1987, 985 s.

MOULIS, Mojmír aj, atlases.muni.cz, staženo z: https://atlases.muni.cz/atlases/dren/atl_cz/main+drenmoulis+naddren.html#mds+rarsdren, 13. 10. 2014.

OGBRU, Omudhome, [medicinenet.com](http://www.medicinenet.com), staženo z: <http://www.medicinenet.com/doxepin/article.htm>, 14. 11. 2014.

PECKA, Miroslav. *Laboratorní hematologie v přehledu: fyziologie a patofyziologie krevní buňky*. 1. vyd. Český Těšín: FINIDR, 2006. 304 s. ISBN 80-86682-02-1.

PELCLOVÁ, Daniela. *Nemoci z povolání a intoxikace*. 2. vyd. Praha: Karolinum, 2006, 207 s. ISBN 80-246-1183-x.

PENKA, Miroslav a Alena BULIKOVÁ. *Neonkologická hematologie*. 2., dopl. a zcela přeprac. vyd. Praha: Grada, 2009, 240 s. ISBN 978-802-4722-993.

PENKA, Miroslav a Eva TESAŘOVÁ. *Hematologie a transfuzní lékařství*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, 421 s. ISBN 978-802-4734-590.

PENKA, Miroslav. *Hematologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2001. ISBN 80-247-0023-9.

RIEDL, Ota a Vladimír VONDRÁČEK. *Klinická toxikologie*. 5. vyd. Praha: Avicenum, 1980, 820 s.

SAKALOVÁ, Adriena, Tomáš LIPŠIC a kol. *Hematológia a transfuziológia:teoria a cvičenia*. Martin: Osveta, 1995, 527 s. ISBN 80-217-0444-6.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2009), sukl.cz, staženo z: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC107136.doc>, 15. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2009), sukl.cz, staženo z: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC115970.doc>, 15. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2010), sukl.cz, staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0093405&tab=texts>, 15. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2010), sukl.cz, staženo z: www.sukl.cz/download/spc/SPC113656.doc, 15. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2011), sukl.cz, staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0093922&tab=texts>, 15. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2011), sukl.cz, staženo z: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC21724.pdf>, 15. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2012), sukl.cz, staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0121238&tab=texts>, 14. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2012), sukl.cz, staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0001933&tab=texts>, 14. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2012), sukl.cz, staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0014451&tab=texts>, 14. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2012), sukl.cz, staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0178635&tab=texts>, 15. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2013), sukl.cz, staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0001328&tab=texts>, 15. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2013), sukl.cz, staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0067547&tab=texts>, 14. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2013), sukl.cz, staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0195011&tab=texts>, 15. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2014), sukl.cz, staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0094176&tab=texts>, 14. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2014), sukl.cz, staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0126913&tab=texts>, 14. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2014), sukl.cz, staženo z:
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0032018&tab=texts>, 14. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2014), sukl.cz, staženo z:
http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000504/WC500041663.pdf, 14. 11. 2014.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (2014), sukl.cz, staženo z:
<http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC63620.pdf&type=spc&as=alkeran-spc>, 15. 11. 2014.

VALENTA, Jiří. *Jedovatí hadi: intoxikace, terapie*. Praha: Galén, 2008, 401 s. ISBN 978-807-2624-737.

VOKURKA, Martin a Jan HUGO. *Velký lékařský slovník*. 6., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, 2006, 1017 s. ISBN 80-734-5105-0.

WENKE, Max, Miroslav MRÁZ a Sixtus HYNIE. *Farmakologie pro lékaře – II. díl*. Praha: Avicenum, 1984.

WENKE, Max, Miroslav MRÁZ a Sixtus HYNIE. *Farmakologie pro lékaře – I. díl*. Praha: Avicenum, 1983, 705 s.