

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Přírodovědecká fakulta

Porfyrie

Bakalářská práce

Vypracovala: Michaela Štefková

Školitel: MUDr. Pavel Hausdorf

(Nemocnice Český Krumlov, a.s.)

České Budějovice 2016

Štefková, M., 2016: Porfyrie. [Porphyrias. Bc. Thesis, in Czech] – 37 p., Faculty of Science, The University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Anotace

V práci jsou shrnuty příčiny vzniku zřídka se vyskytující, avšak závažné skupiny onemocnění zvané porfyrie. Práce popisuje jednotlivé formy onemocnění a zaměřuje se na diagnostiku těchto onemocnění. Ke každé formě onemocnění jsou přiřazeny její typické příznaky a možnosti léčby.

Anotation

This work summarises the causes of formation of a group of rare but serious diseases called Porphyria. This paper specifies the particular forms of these diseases and focuses mainly on their diagnostics. Typical symptoms and possible cures are assigned to each form of Porphyria.

Čestné prohlášení

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 18.4.2016

.....
Michaela Štefková

Poděkování

Ráda bych zde poděkovala svému školiteli panu MUDr. Pavlu Hausdorfovi, že se ujal odborného vedení mé bakalářské práce, za spolupráci a čas, který mi věnoval. Dále bych chtěla poděkovat panu Prof. MUDr. Pavlu Martáskovi, Dr.Sc. za poskytnuté materiály a paní PhDr. Ivaně Šimkové, Ph.D. za odbornou konzultaci mé práce nejen po češtinářské stránce. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat svým kamarádkám a rodině za neustálou podporu a dodávání pozitivní energie v průběhu celého studia.

Obsah

Úvod.....	1
1. Biochemické pozadí porfyrie	3
1.1 Syntéza hemu.....	3
1.2 Poruchy syntézy hemu.....	5
1.3 Porfyriny	5
2. Porfyrie.....	8
3. Klasifikace porfyrií	9
3.1 Porfyrie akutní	10
3.1.1 Akutní intermitentní porfyrie (AIP).....	15
3.1.2 Porphyria variegata (PV)	17
3.1.3 Hereditární koproporfyrie (HCP)	18
3.1.4 Porfyrie s defektem ALA-dehydratázy (plumboporfyrie, Dossova porfyrie).....	19
3.2 Porfyrie chronické	19
3.2.1 Porphyria cutanea tarda (PCT).....	20
3.2.2 Erythropoetická protoporfyrie (EPP).....	24
3.2.3 Kongenitální erythropoetické porfyrie (CEP, Güntherova choroba)	25
Dotazník BPA zaměřený na akutní typy porfyrie	27
Diskuze a závěr	31
Seznam literatury	33
Internetové zdroje.....	35
Příloha 1	36
Příloha 2	37

Přehled použitých zkratk

ALA	kyselina δ -aminolevulová
AIP	akutní intermitentní porfyrie
BPA	British Porphyria Association
CEP	kongenitální erythropoetická porfyrie
CPOX	koproporfyirinogen oxidáza
EPP	erythropoetická protoporfyrie
HCP	hereditární koproporfyrie
PBG	porfobilinogen
PCT	porphyria cutanea tarda
PPOX	protoporfyirinogen oxidáza
PV	porphyria variegata

Slovník cizích slov

Atrofický = zmenšený, zakrnělý

Erytrodoncie = v tomto případě červené zbarvení zubů, typické při vzácné kongenitální erythropoetické porfyrii.

Hypomagnezemie = nízká koncentrace hořčíku v krvi. Kritická je hodnota $< 0,7$ mmol/l.

Hyponatremie = nízká koncentrace sodíku v krevní plazmě. Kritická je hodnota krevního sodíku (S-Na) < 130 mmol/l.

Imbalance = nerovnováha

Milia = tečkovitá bělavá ložiska, která tvoří na kůži cysty. U lidí trpící porfyrií poškozují póry a způsobují puchýře.

Mutilace = umělý zásah do normálního tvaru části orgánu nebo těla, na rozdíl od deformací postihuje chirurgický zásah již vyvinuté orgány.

Splenektomie = chirurgické odstranění sleziny.

Subileus = stav částečné střevní neprůchodnosti. Reflexně vzniklý subileus provází řadu chorob břišní dutiny, např. zánětlivé náhlé příhody břišní, ledvinovou koliku. Projevuje se zástavou odchodu stolice a plynů.

Venesekce = chirurgické otevření žíly. Provádí se zejm. tam, kde není možný přístup do žíly jejím běžným nabodnutím (venepunkcí). Drobná operace prováděná v místním znecitlivění.

Úvod

Téma bakalářské práce jsem si vybrala porfyrie, které vstoupily do podvědomí lidí jako „upíří nemoc“. Pro většinu lidí jsou příběhy o upírech pouze výplody fantazie, které nejsou založeny na skutečných faktech. Opak je pravdou. Citlivost na slunce, bledá pleť nebo vystouplé špičáky, patří mezi hlavní příznaky porfyrie. Myslím si, že by se o této nemoci měl dozvědět širší okruh lidí, protože nehledě na nízký výskyt, se pro mnoho lidí může stát smrtelnou.

A co je vlastně porfyrie? Je to skupina dědičných onemocnění syntézy hemu, které jsou prozatím nevyléčitelné. U nemocných pacientů umíme léčit symptomy, ale to lze jen v případě, že je nemoc prokázána. Může se stát, že pacient s porfyrií žije celý život, aniž by si uvědomil, že je nemocný. Příznaky se projeví až po styku s určitým podnětem, jako jsou například alkohol, lehké drogy, hormony, léky, ale i dieta. Příznaky nemoci jsou natolik komplexní, že nejpřesnějším vyšetřením analýza DNA, která se běžně neprovádí. Analýza DNA se provádí pouze lidem, v jejichž rodině se porfyrie vyskytuje.

Chemická diagnóza porfyrií, jakkoliv nepřesná, byla objevená jako první. Právě díky ní a studiím porfyrie, které následovaly, jsme dnes schopni definovat všechny enzymy účastníci se tvorby hemu. Vše začalo v roce 1841, kdy Sherer přidal koncentrát kyseliny sírové do uschlé na prášek rozdrcené krve a zbavil vzniklou sraženinu železa. Po přidání alkoholu k této železa zbarvené sraženině se látka zbarvila do krvavě červené barvy.

V roce 1867 Thudisum objevil, že tato látka na světle fluoreskuje a pojmenoval ji hematoporfyrin. Po objevení hematoporfyrinu již bylo možné identifikovat první případ porfyrie, který se objevil v roce 1874. Nositeli nemoci bylo 33 let a foto-senzitivitou pokožky trpěl od svých tří měsíců. Při pitvě byla nalezena zvětšená slezina, červená moč obsahující hematoporfyrin a hnědě zbarvené kosti. V roce 1898 McCall Anderson přišel s myšlenkou, že mezi pigmentem v moči a těmito příznaky existuje spojitost. V roce 1930 dokonce získal Hans Fisher Nobelovu cenu za položení základů porfyrinové chemie a inspiroval tak ostatní k dalším studiím této nemoci. Mnohé z poznatků získaných během těchto studií našli širokého využití¹.

Za posledních 100 let se sice léčba porfyrií zlepšila (dříve na ní lidé umírali), ale stále se zaměřuje pouze na symptomy nemoci, a pokud není včas nebo správně léčena, může mít pro pacienty fatální následky. Ačkoliv se zdá léčba postižených genů zatím vzdálená, je

¹ GOLDBERG, Abraham. Historical Perspective [online]. *Elsevier*.1998, 16, 189-193. Dostupné na: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X97001995>> [cit. 2016-03-27].

přesto důležité, aby studie porfyrie dále pokračovaly. I kdyby měly přinést jen nové poznatky z hlediska biologie a chemie.

Lidé s porfyrií se nejčastěji léčí u dermatologů, hematologů a psychiatrů. Smutné je, že samotní lékaři nejsou s porfyrií obeznámeni, a proto ani po zjištění symptomů často nedojdou ke správnému závěru. Může se zdát, že vzhledem k malému počtu nemocných, není tato choroba podstatná, ale měli bychom brát v potaz, že se porfyrie projeví jen ve 25 % případů a zbylých 75 % je přenašečů.

Cílem této bakalářské práce je obeznámit a více přiblížit lidem tuto vzácnou chorobu, která sice nemá tak vysoké zastoupení jako běžné nemoci, ale přesto by neměla být opomíjena. Ve své práci jsem stručně popsala jednotlivé formy této nemoci, její symptomy, diagnostiku a léčbu.

1. Biochemické pozadí porfyrie

Porfyriny a syntéza hemu jsou nedílnou součástí k pochopení celé této závažné nemoci. Spojením porfyrinů a železa se tvoří hem a naproti tomu rozpadem hemu vzniká železo a žlučová barviva, jejichž nadprodukce v plazmě způsobuje žloutenky.

Jelikož jsou porfyrie způsobené poruchami v syntéze hemu, musíme nejprve porozumět syntéze hemu jako takové a důsledkům, které má na lidský organismus. Obor biochemie porfyrinů a žlučových barviv jsou velice úzce spjaté.

Dědičným defektem u autozomálně dědičných typů porfyrie je částečné aktivaci či úplné deaktivaci jedné z alel genů, které kódují enzymy pro syntézu hemu. Jako odpověď na následný 50% pokles enzymatické aktivity se zvýší koncentrace substrátu. Substrát se hromadí a narušuje rovnováhu v játrech. Vnější podněty (alkohol, drogy, hormony, aj.) a produkce cytochromu P450 spolu s nízkou enzymatickou aktivitou mohou způsobit záchvat (Elder, Hift, Meissner 1997).

1.1 Syntéza hemu

Hem je červené krevní barvivo. Jelikož je barva, kterou vidíme doplňující k pohlcené, je hem červený, protože absorbuje modro-zelené světlo. Řadí se do skupin látek označovaných porfyriny. Jsou cyklické a skládají se ze čtyř pyrrolových jader spojených methenylými můstky (-CH=). Hem je charakterizován přítomností železnatého iontu (Fe^{2+}) ve středu tohoto tetrapyrrolového jádra².

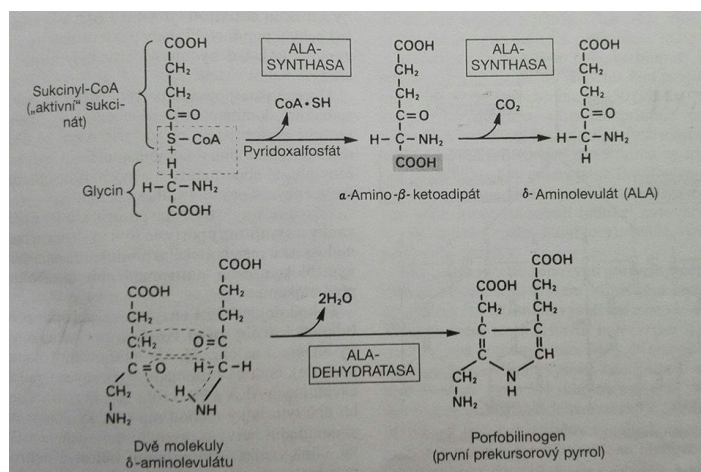
Biosyntéza hemu je lokalizovaná v cytoplazmě a mitochondriích. Až 85 % je soustředěno v kostní dřeni, zbytek v játrech. Hem je základním stavebním kamenem nejen hemoglobinu, ale také životně důležitých hemoproteinů (účastní se transportu kyslíku, elektronů, metabolismu léčiv aj.) i skupiny cytochromů P450.

U zdravých lidí probíhá syntéza hemu podle následujících kroků. Tvorba tetrapyrrolového kruhu má počátek v mitochondriích. Vzniká z výchozích látek citrátového cyklu sukcinylu-CoA a aminokyseliny glycinu (Koolman, 2012). Aby byla možná aktivace glycinu, musí být v reakci přítomen pyridoxalfosfát. „*Produktem kondenzační reakce mezi sukcinyl-CoA a glycinem je kyselina α -amino- β -keto adipová, která se rychle dekarboxyluje*

² LAVRÍKOVÁ, Petra a Josef FONTANA. Metabolismus hemoglobinu a transport krevních plynů.[online]. Dostupné na: <<http://fbt.cz/>>[cit. 2016-04-05].

za tvorby kyseliny δ -aminolevulové (ALA)“ (Murray et al. 1998, str. 355). Tato reakce je katalyzována enzymem ALA-syntetázou, která je klíčová pro rychlost syntézy porfyrinů v játrech.

ALA opouští mitochondrii a následně v cytosolu účinkem ALA-dehydratázy kondenzují 2 její molekuly za tvorby 2 molekul vody a porfobilinogenu (PBG), který obsahuje pyrrolové jádro (obr. 1).



Obr. 1: Syntéza porfobilinogenu
Zdroj: Murray, 1998, str. 357

Dalším krokem syntézy je vznik tetrapyrrolu, který je typický pro porfyriny. Odštěpí se skupina $-\text{NH}_2$, následně se spojí 4 molekuly PBG a vzniká hydroxymethylbilan, který je lineární. Celou reakci katalyzuje porfobilinogendeamináza. Hydroxymethylbilan se samovolně zacyklí a vzniká uroporfyrinogen III. Na jeho vzniku se podílí uroporfyrinogen-I-syntázy, při jejímž nedostatku vzniká chybný izomer uroporfyrinogen I (Koolman, 2012).

Vzniklé uroporfyrinogeny jsou bezbarvé tetrapyrroly spojené methylenovými můstky ($-\text{CH}=\text{}$), které se podobají molekule hemu. Porfyrinogeny se však snadno samovolně oxidují na barevné porfyriny. „Tyto oxidace jsou katalyzované světlem i porfyriny, které reakci vznikají“ (Murray et al. 1998, str. 355).

Dekarboxylací se čtyři acetátové skupiny (A) mění na methylové (M) a současně se mění uroporfyrinogen III na koproporfyrinogen III, který opět vstupuje do mitochondrií. Celou reakci katalyzuje porfyrinogendekarboxyláza. Další kroky syntézy se odehrávají uvnitř nebo vně mitochondriální membrány (Kordač, 1978).

Oxidací a dekarboxylací 2 propionátových řetězců vzniká protoporfyrinogen. Působením mitochondriálního enzymu protoporfyrinogenoxidázou se protoporfyrinogen mění na protoporfyrin. V játrech tato přeměna vyžaduje molekulární kyslík.

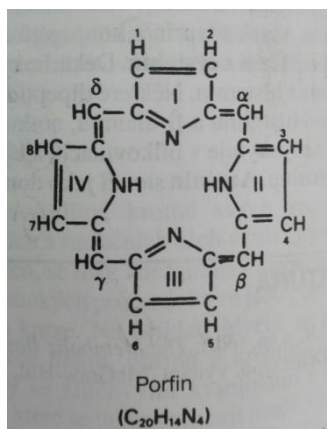
Konečným krokem syntézy hemu je začlenění Fe^{2+} do protoporfyrinu a to za pomoci enzymu ferrochelatázy. Takto vytvořený hem je součástí hemoglobinu nebo myoglobinu (Koolman, 2012). Celkové schéma syntézy hemu viz (PŘÍLOHA 1).

1.2 Poruchy syntézy hemu

S celkovými defekty v syntéze hemu se neseťkáváme, existují však částečné poruchy, které nazýváme porfyrie. Je popsáno celkem sedm typů porfyrií a rozdělujeme je podle poklesu enzymatické aktivity jednoho ze sedmi enzymů syntetické dráhy hemu. To je důvod, proč je nemoc geneticky dědičná a tím pádem i nevléčitelná. Porucha je často vrozená, ale může být i získaná. Způsobuje kumulaci metabolitů před blokem a nedostatkem meziproductů za ním.

1.3 Porfyriny

Porfyriny jsou cyklické tetrapyrrolové sloučeniny propojené methenylovými můstky ($-\text{HC}=\text{}$, obr. 2). Tvoří komplexy s kovovými ionty. Příkladem porfyriinů obsahující železo je hem v hemoglobinu, porfyriinů obsahující hořčík je chlorofyl, fotosyntetické barvivo rostlin.



Obr. 2: Molekula porfyriinu

Zdroj: Murray, 1998, str. 354

Na obrázku jsou římskými číslicemi (I, II, III, IV) vyznačeny pyrrolové kruhy. Na kruzích jsou číslicemi 1-8 označeny substituenty a methenylové můstky jsou označeny $\alpha, \beta, \gamma, \delta$.

Vlastnosti porfyrinů

Jak již bylo zmíněno, porfyriny jsou **barevné** sloučeniny. Toto zbarvení je způsobeno díky velkému množství delokalizovaných dvojných vazeb π elektrony, které jsou přítomny ve dvojných vazbách, a které pohlcují vysokoenergetické UV záření. Z toho důvodu, jsou sloučeniny bez dvojných vazeb (např. porfyrinogeny) bezbarvé³. Charakteristická barevná spektra porfyrinů se pohybují kolem oblasti 400 nm a jsou rozeznatelná ve viditelné i ultrafialové oblasti. Tato oblast je typická pro všechny porfyriny, nehledě na jejich postranní řetězce a byla pojmenována po svém objeviteli Soretovi.

Pokud porfyriny rozpustíme v kyselinách nebo organických rozpouštědlech a osvítíme je UV světlem, vyzařují červené fluorescenční barvivo. Díky **fluorescenci** můžeme detekovat i malé množství porfyrinů.

Za pozornost stojí využití vlastností porfyrinů k léčbě některých typů rakoviny. Nádorová tkáň přijímá více porfyrinů než tkáň zdravá. Nemocnému je podán hematoporfyrin nebo příbuzná látka s nějakým druhem nádoru. „*Poté je nádor ozářen argonovým laserem, který excituje porfyriny za vzniku cytotoxického efektu*“ (Murray et al. 1998, str.358).

Druhy porfyrinů

V přírodě se vyskytují metaloporfyriny, které když se spojí s proteiny, tak vznikají důležité biologické sloučeniny. Podle Murraye et al. (1998) mezi ně patří:

Hemoglobiny: Porfyriny, které obsahují železo vázané na protein globin. Takto konjugované proteiny jsou schopné vázat reverzibilně kyslík v krvi a slouží jako transport kyslíku v krvi.

Myoglobiny: Proteiny, které slouží k respiraci a vyskytují se ve svalových buňkách.

Cytochromy: Přenašeči elektronů v oxidoredukčních reakcích. Významným zástupcem je cytochrom c.

Katalázy: Porfyrinový enzym, který rozkládá peroxid vodíku na vodu a kyslík. Ve své molekule má čtyři skupiny hemu. Kataláza se nachází ve všech živých tkáních, hlavně v játrech. V rostlinách tuto funkci zastávají peroxidázy.

Tryptofanpyrroláza: Enzym, který je dalším příkladem spojení porfyrinoproteinu a železa. Katalyzuje oxidaci tryptofanu na formylkynurenin.

³ LAVRÍKOVÁ, Petra a Josef FONTANA. Metabolismus hemoglobinu a transport krevních plynů.[online]. Dostupné na: <<http://fbllt.cz/skripta/>>[cit. 2016-04-05].

Při identifikaci porfyrinů a jejich prekurzorů se využívá spektrofotometrie. Je to chemická analytická metoda, která zkoumá koncentraci koproporfyrinů a uroporfyrinů v moči nebo ve stolici.

2. Porfyrie

Je skupina vrozených či vzácně získaných onemocnění, která jsou způsobena mutacemi genů, řídících biosyntézu hemu. Dochází u nich k hromadění porfyrinů nebo jejich prekurzorů v tkáních. Dále pak ke zvýšenému vylučování porfyrinů močí nebo stolicí (Žák, 2007).

Porfyrie nejsou časté, ale při různých neuropsychických potížích nebo břišních bolestech je dobré o nich vědět, jinak může hrozit, že bude pacient nesprávně léčen. Porfyrie způsobují pokles aktivity enzymů, a proto je důležité při určení diagnózy určit aktivitu jednoho nebo více těchto enzymů, nejlépe v erytrocytech (Murray et al., 1998).

Až na erythropoetickou porfyrii, která se dědí autozomálně recesivně, se všechny ostatní dědí autozomálně dominantně.

„Klinické příznaky a symptomy porfyrie jsou výsledkem buď nedostatku metabolického produktu za enzymovým blokem, nebo nahromaděním metabolitu před blokem“ (Murray et al. 1998, str. 358). K častým příznakům patří vysoká tepová frekvence a krevní tlak, svalová slabost, bolesti břicha, neklid až psychotické stavy.

3. Klasifikace porfyrií

Existuje několik typů porfyrií a pro každou z nich je typické spektrum akumulovaných a vylučovaných porfyrinů a jejich prekurzorů, kyseliny δ -aminolevulové (ALA) a porfobilinogenu (PBG). Porfyrie můžeme dělit z hlediska dvou základních kritérií:

1. podle tkáně, ve které je abnormální nahromadění porfyrinů a prekurzorů na **porfyrie erythropoetické** a **porfyrie hepatální**;
2. podle klinického průběhu na **porfyrie akutní** (indukovatelné), ty jsou typické možností vzniku akutní ataky a vždy se jedná o porfyrie jaterní, a na **porfyrie chronické** (neindukovatelné), u nich nikdy k akutním atakům nedochází.

Mezi **akutní porfyrie** patří: akutní intermitentní porfyrie (AIP), porfyrie variegata (VP), hereditární koproporfyrie (HCP) a porfyrie z deficitu 5-aminolevulátdehydratasy (ADP, Dossova porfyrie).

Porfyrie chronické dělíme na tři základní typy: porphyria cutanea tarda (PCT), která má formu familiární nebo získanou, dále pak erythropoetickou protoporfyrii (EPP) a kongenitální erythropoetickou porfyrii (CEP, Güntherova choroba).

Tab. I: Moderní klasifikace porfyrií

Hepatální formy Akutní intermitentní porfyrie Porphyria variegata Hereditární koproporfyrie Porfyrie s defektem ALA-dehydratázy	akutní porfyrie
Porphyria cutanea tarda: 1. familiární 2. získaná Erythropoetické formy Erythropoetická protoporfyrie Kongenitální porfyrie	chronické porfyrie

Zdroj: Žák, 2007

V tabulce jsou pro větší přehlednost uvedeny oba dva typy porfyrií: akutní a chronické. Ke každému typu jsou přiřazeny jejich formy.

3.1 Porfyrie akutní

Akutní porfyrie jsou vždy jaterní. Dle Ehrmanna, Hůlka et al. (2010) existují čtyři typy akutních jaterních porfyrií:

- **akutní intermitentní porfyrie (AIP)** – dědí se autozomálně dominantně, celosvětově nejčastější akutní porfyrie, tento typ nemá kožní příznaky;
- **porphyria variegata (PV)** – dědí se autozomálně dominantně, časté kožní projevy;
- **hereditární koproporfyrie (HCP)** – dědí se autozomálně dominantně, u 1/5 nemocných se objevují kožní projevy, není moc častá;
- **porfyrie s defektem ALA-dehydratázy** (plumboporfyrie, Dossova porfyrie) – dědí se autozomálně recesivně, vyskytuje se jen velmi řídko, ve světě je popsáno jen několik případů, v České republice zatím nediodnostikovaná

Tab. II: Klasifikace a charakteristika akutní porfyrie

Akutní porfyrie	Lokus genu	Dědičnost	Komentář
Akutní intermitentní porfyrie	11q24.1-q24.2	Autozomálně dominantní	Nejčastější akutní porfyrie celosvětově, bez kožních změn
Porphyria variegata	1q22	Autozomálně dominantní	Kožní změny
Hereditární koproporfyrie	3q12	Autozomálně dominantní	Řídká, kožní změny
ALA-deficitní porfyrie	9q34	Autozomálně recesivní	Velmi řídká (ve světě popsáno jen 7 případů)

Zdroj: Berlit, 2007

V tabulce jsou znázorněny jednotlivé formy akutní porfyrie. K jednotlivým formám je přiřazen lokus genu, na kterém se defekt nachází, typ dědičnosti a stručný komentář charakterizující jednotlivé formy nemoci.

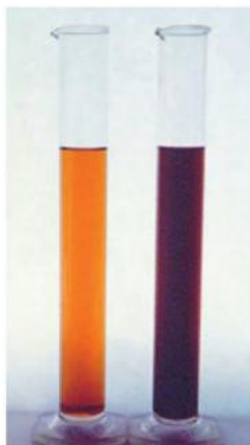
Projevy akutních porfyrií

Tento typ onemocnění postihuje zejména nervový systém, z čehož vyplývá, že mezi nejzávažnější projevy akutních porfyrií patří **akutní porfyrický záchvat**.

Vrozeným defektem u akutních jaterních porfyrií dojde ke snížení syntézy porfyrinů a hemu v játrech. Následně se zvýší aktivita klíčového enzymu ALA-syntázy, jejímž úkolem

je vyrovnání defektu. Po požití léků, které jsou metabolizovány skupinou hemoproteinů cytochromu P450 je tato aktivita velmi silně vyjádřena. Biologická absence hemu a následná aktivace ALA-syntázy v přítomnosti specifického enzymatického defektu v syntéze hemu vedou k nahromadění prekursoru hemu a porfyrinů v játrech a spustí sled reakcí vedoucí k porfyrickému záchvatu (Ehrmann, Hůlek et al., 2010). Samotný záchvat je vyvolán vnějšími podněty. Jako je například u žen menstruace, a s ní spojena hormonální imbalance, u mužů to bývá zejména alkohol a drogy. Kvůli kombinaci atypických příznaků je diagnostika velice obtížná, zejména pak u pacientů, u kterých se v rodině porfyrie nevyskytuje (Elder, Hift, Meissner, 1997).

Před porfyrickým záchvatem se často objevují symptomy ohlašující příchod nemoci, patří mezi ně nespavost, úzkost, bolest svalů a zad. Akutní porfyrie se vyznačují celou řadou příznaků, mezi které patří nevolnost, zvracení, pocení, zácpa nebo jejich propojení, typické je tmavě červené zbarvení moči (obr. 3) a křečovitě bolesti břicha spojené s hyponatremií nebo s hypomagnezemií (obr. 4). U pacientů pozorujeme náhlé mentální změny, jako jsou halucinace, zmatenost nebo paranoia (Puy, Govya, Deybach, 2010). Pokud není porfyrický záchvat včas rozpoznán, může vyústit až v život ohrožující stav.



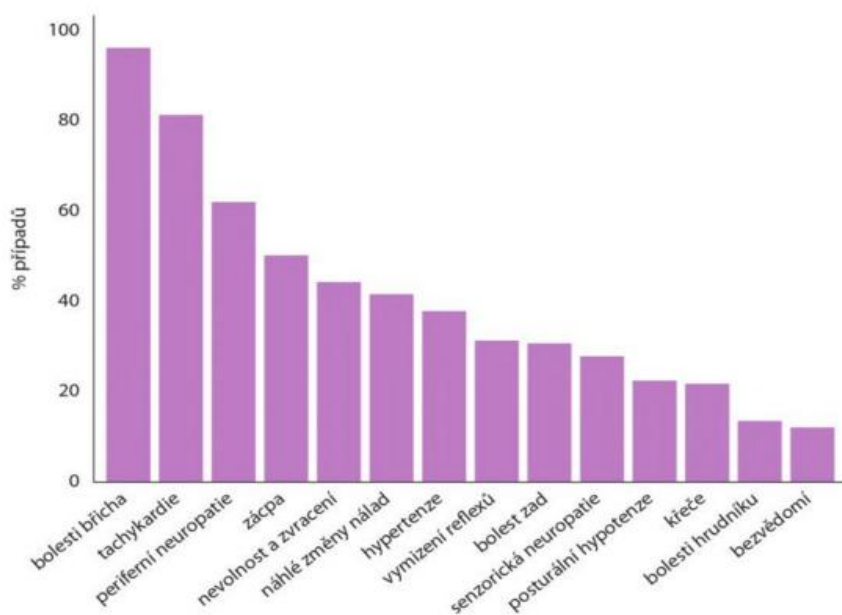
Obr. 3: Typické zbarvení moče pacienta s akutní porfyrickou atakou⁴

První zkumavka ukazuje moč zdravého člověka a druhá typické tmavě červené zbarvení moče u nemocného pacienta.

Projevy akutních porfyrií lze snadno zaměnit za běžná onemocnění, a proto je důležité důsledné laboratorní vyšetření. Díky komplexním příznakům neexistuje

⁴ EHRMANN, Jiří a Petr HŮLEK. *Hepatologie*. 2. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-5510-6.

specializované nemocniční oddělení, které by se zabíralo pouze porfyriemi. Pacienti podstupují léčbu například na chirurgiích, neurologiích nebo psychiatriích.



Obr. 4: Poměrné zastoupení jednotlivých příznaků během akutního porfyrického záchvatu⁵

Z grafu vyplývá, že při akutním porfyrickém ataku pacienti nejvíce trpí bolestmi břicha a tachykardií (zvýšenou tepovou frekvencí). Méně časté jsou potom bolesti hrudníku a necelých 20 % nemocných upadá do bezvědomí.

Diagnostika akutních porfyrií

Vyšetření na akutní porfyrickou nemoc jsou založena na zvýšeném (až desetinásobně) vylučování porfobilinogenu, kyseliny δ -aminolevulové a porfyrinů v moči. Porfyriny jsou příčinou červené fluorescence stolice v UV světle. Toto vyšetření je nepřesné, jelikož často vycházejí falešně pozitivní výsledky. Daleko přesnějším vyšetřením je analýza DNA, která ovšem není běžná. Provádí se především u pacientů, kteří mají porfyrii v rodině (Puy, Govya, Deybach, 2010).

⁵ EHRMANN, Jiří a Petr HŮLEK. *Hepatologie*. 2. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-5510-6.

Léčba akutních porfyrií

Na léčbu porfyrie neexistuje žádný lék. Můžeme pouze potlačit příznaky, které nemoc vyvolávají. Lze předepisovat pouze určité specifické léky, které budou pro pacienta bezpečné. V případě podání špatného léku, včetně prášků na spaní nebo antibiotik, dochází k vyvolání akutní ataky (Elder, Hift, Meissner, 1997).

Léčba akutních porfyrií může zahrnovat:

- zakázání léků, u kterých je známo podezření na vyvolání ataky nebo které již dříve ataku spustily;
- podávání léků tišících bolest. Pokud je bolest těžká, podávají se léky na bázi opiátů, jako je morfin nebo petidinem. Na uklidnění a dobrý spánek se používají sedativa a antipsychotikum chlorpromazin (Thorazine). Pokud má nemocný tachykardii a hypertenzi, podává se propranol. Proti křečím nebo záchvatům pomáhají antiepileptika;
- orální a intravenózní podávání glukózy, která pomáhá udržet vysoký energetický příjem;
- Naše tělo nedokáže při porfyriích produkovat dostatečné množství hemarginátu (forma hemu), a proto je pacientům intravenózně podáván především při těžkých záchvatech po dobu několika dní. Má rychlý účinek a zlepšení lze očekávat v průběhu jednoho týdne. V kombinaci s glukózou snižuje hladinu porfyrinů a tvorbu kyseliny aminolevulové⁶;
- V krajních případech dochází k transplantaci jater nebo kostní dřeně.

⁶ BAMFORD, Adrian. Porphyria. [online]. Dostupné na: <<http://www.britishlivertrust.org.uk/liver-information/liver-conditions/porphyria/>> [cit. 2016-04-04].

Tab. III: Terapeutické postupy u akutních porfyrií

Akutní porfyrie	Terapeutické postupy
Akutní intermitentní porfyrie, porphyria variegata, dědičná koproporfyrie, porfyrie z deficitu dehydratázy δ -aminolevulinové	<ol style="list-style-type: none"> 1. Podle případu intenzivní lékařské sledování, kontakt s centrem specializovaným na porfyrie 2. Krevní agregát (Normosang) i.v. v dávce 3mg/kg hmotnosti 1 x denně jako krátká infuze po 4 dny 3. Identifikace a eliminace vyvolávajících faktorů (porfyrinogenní léky, hormony, alkohol) 4. Případná substituce ulhohydrátů, i.v. např. roztokem glukózy (4-6 g ulhohydrátů/kg hmotnosti/den) 5. Adekvátní terapie bolesti, např. petidin nebo opiáty (s výjimkou pentazocinu) 6. Terapie nevolnosti a zvracení (např. promazin nebo chlorpromazin, event. 5HT3-antagonisté) 7. Laboratorní kontrola porfyrinu v moči

Zdroj: Berlit, 2007 str. 382

I přes všechna úskalí, která porfyrie přináší, je většina lidí trpící touto chorobou, schopna vést relativně normální život. Musí však dodržovat jednoduchá opatření, která vedou k prevenci nežádoucích symptomů. Mezi ně patří:

- Požívání drog, kouření a pití alkoholu.
- Před požitím předem ověřit léky⁷, zda jsou pro léčbu porfyrie bezpečná či nikoliv. Výčet nejběžnějších zakázaných a povolených léků viz (PŘÍLOHA 2).
- Hladovění nebo nízkoengetické diety.
- V průběhu těhotenství by se měly sledovat zvýšené hladiny estrogenů, které mohou způsobit akutní porfyrický záchvat.

Každý nemocný člověk by měl u sebe nosit lékařskou identifikaci a seznam zakázaných léků, aby byl ošetřující ihned obeznámen o diagnóze.

Pokud pacient dodržuje všechny výše zmíněné body, žije dlouhou dobu bez příznaků nebo může docílit i remise choroby (Puy, Govya, Deybach, 2010).

⁷ <http://www.drugs-porphyria.org/>.

3.1.1 Akutní intermitentní porfyrie (AIP)

Jedná se o celosvětově nejčastější akutní formu onemocnění s autozomálně dominantním typem dědičnosti, které postihuje zejména ženy a manifestuje mezi 20-40 rokem života (souvisí s hormonální imbalancí). Toto onemocnění je způsobeno enzymovým defektem s nadprodukcí porfobilinogenu a kyseliny δ -aminolevulové (ALA) v moči (Žák, 2007).

Projevy AIP

Nemoc je většinou klinicky latentní a ke klinickým projevům dochází až po působení některých léků, hormonů a dalších faktorů. První manifestace se značně váže na premenstruační fázi. Podle Lata, Vaňáska et al. (2005) má AIP pět základních příznaků:

1. kardiovaskulární – tachykardie, hypertenze, změny na EKG;
2. abdominální bolesti kolikovitého charakteru lokalizované nejčastěji v dolní polovině břicha provázené zvracením a obrazem subileu;
3. výraznou obstipaci nereagující na medikaci;
4. periferní neuropatii vedoucí k parézám a paralýzám svalů;
5. neuropsychické potíže – deprese, úzkosti, halucinace až delirium nebo koma.

Kožní symptomy chybí. Srdeční příznaky mohou připomínat tyreotoxickou krizi, u 20 % pacientů nakažených touto chorobou jsou naměřeny zvýšené hodnoty T3 a T4.

Z biochemického hlediska se hodnota aminotransferáz a bilirubinu pohybuje ve středních hodnotách. Při provedení jaterní biopsie jsou patrné ultrastrukturální změny hepatocytů, jaterní steatóza a sideróza. Jaterní tkáň v UV světle nefluoreskuje. U pacientů, kteří trpí AIP, je vysoké riziko rozvoje jaterní cirhózy, hepatocelulárního karcinomu a častá je také oligurie (Lata, Vaňásek et al., 2005).

Diagnostika AIP

Diagnóza vychází z typického zabarvení moče do červena (barva „burgundského vína“). Toto zbarvení je způsobeno mnohonásobným zvýšením tvorby a vylučováním porfobilinogenu a kyseliny δ -aminolevulové (ALA) do moče. V krvi je přítomna hyponatremie, hypochloremie, někdy bývá i hypokalemie a hypomagnezemie. Zhruba polovina normální aktivity erytrocytární porfobilinogen deaminázy může být ukazatelem

diagnózy. Nemusí to však znamenat, že člověk trpí AIP, ale špatným skladováním zkoumané krve (Lata, Vaňásek et al. 2005). Měření aktivity erytrocytární porfobilinogendeaminázy slouží v rodinách postižených AIP při odhalení nositele nemoci, protože aktivita enzymu může být v erythrocytech v normě, ale v játrech snížena. Nízká aktivita může být způsobena i nevhodným transportem krve (Ehrmann, Hůlek et al., 2014).

Při AIP mohou nastat metabolické zvláštnosti, jako například zvýšená hladina železa v krevní plazmě, hyper-beta-lipoproteinemie nebo odchylka metabolismu glukózy. V době akutních ataků pozorujeme změny iontů a vody (Žák, 2007).

Léčba AIP

Pacientovi se doporučuje parentální výživa s vysokým obsahem sacharidů, úprava vodní a elektrolytové rovnováhy. Preventivně se podávají širokospektrální antibiotika. Doporučují se vysoké dávky chlorpromazinu až 200 mg denně. Vhodné je také podání vysokých dávek beta-blokátorů, nejčastěji metipranolu v rozmezí 40-60 mg/den. A v neposlední řadě jsou nezbytnou součástí léčby infuze a to buď 20% glukózy 4 x 500 ml denně, nebo dražší, ale účinnější infuze hemarginátu 3 mg/kg/den 4 dny (Lata, Vaňásek et al. 2005; Žák 2007). Problém je, že hemarginát není doposud v České republice zařazen jako registrovaný lék, v jiných zemích Evropy (19 států) však ano. I přes všechny moderní léčbu je důležité vynechání určitých léků, zákaz požívání alkoholu a eliminovat všechny možné momenty způsobující akutní záchvat. Zvýšená opatrnost je důležitá při menstruaci, hladovění nebo infekci (Marek et al., 2010).

Opatření pro AIP jsou komplexní a jsou uvedeny v tabulce číslo IV.

Tab. IV: Opatření všech vyvolávajících podnětů akutních porfyrií

- Vyloučení všech vyvolávajících momentů (léky!)
- Glukóza parenterálně 400-500 g/den ve formě 20-40% roztoku (1-2 l podle koncentrace)
- Hemarginát 3 mg/kg a den v infuzi 100 ml fyziologického roztoku, obvykle stačí 3-5 dnů (na specializovaných pracovištích je vždy k dispozici)
- Úprava poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy
- Tlumení bolesti kyselinou acetylsalicylovou, paracetamolem, morfinem a jeho deriváty (kodein), opiáty
- Při tachykardii a hypertenzi betablokátory
- Při zvracení chlorpromazin nebo ondansetron
- Vysoké dávky chlorpromazinu, zejména u nemocných s častými atakami
- U stavů s křečemi diazepam
- U ileózních stavů neostegmin
- Širokospektrální antibiotika (již preventivně)
- Hemoperfuze přes detoxikační kapsli s amberlitem

Zdroj: Marek et al., 2010, str. 233

V tabulce jsou shrnuty možnosti léčby akutní intermitentní porfyrie. Nejdůležitější je vyvarovat se všech podnětů, které mohou vyvolat akutní záchvat. Jinak jsou všechny léčebné postupy zcela neefektivní.

3.1.2 Porphyria variegata (PV)

Tento typ porfyrie je způsoben defektem protoporphyrinogen oxidázy (PPOX), která je lokalizována na 14. chromozomu. Onemocnění se dědí autozomálně dominantně. Nejvíce se vyskytuje v Jižní Africe, v České republice doposud známo jen několik desítek případů (Žák, 2007).

Projevy PV

U většiny lidí s touto poruchou se příznaky nikdy neprojeví. Pokud ano, bývají kombinací jaterní a akutní intermitentní porfyrie. Tyto příznaky jsou vyvolány negenetickými faktory, jako jsou některé léky, diety, hormony a stres. Většinou převládají kožní symptomy a lidé s PV jsou velice citliví na sluneční záření. Na kůži se při kontaktu se

slunečním světlem objevují bolestivé puchýře, jizvy, kůže je vysoce pigmentovaná a křehká⁸.

Jestliže toto onemocnění postihne malé děti, jsou příznaky mnohem závažnější než u dospělých. Kromě zdravotních potíží popsanych výše, mohou děti s PV trpět mentální retardací a růst pomaleji než jejich vrstevníci.

Diagnostika PV

Laboratorně jsou naměřeny vysoké hodnoty porfyrinů, porfobilinogenu a ALA během akutní ataky. Dále pak zvýšené vylučování koproporfyriu močí a stolicí. Jaterní tkáň nefluoreskuje červeně. Faktory vyvolávající akutní ataku jsou totožné jako u AIP (Lata, Vaňásek et al., 2005).

Léčba PV

Ochrana před slunečním zářením. Pokud převládají kožní příznaky, podává se v malých dávkách chlorochin (viz níže léčba PCT), který není vždy účinný. Venesekce nejsou často úspěšné.

3.1.3 Hereditární koproporfyrie (HCP)

Vzácné autozomálně dominantně děděné onemocnění způsobené defektem koproporfyriu oxidázy (CPOX) v mitochondriích, která je lokalizována na 9. chromozomu.

Forma, během níž jsou přítomny akutní ataky, není častá. Pokud se však akutní forma objeví, je doprovázena neuropsychickými příznaky. Kožní forma se vyskytuje u 30 % nemocných s následujícími příznaky fotosenzitivity, hypertrichózy a pigmentace. Mezi hlavní symptomy patří zvýšené vylučování koproporfyriu a protoporfyriu močí. Jaterní tkáň na rozdíl od porfyrie variegaty červeně fluoreskuje, kvůli vysokému hromadění porfyrinů v játrech (Lata, Vaňásek et al., 2005).

Hereditární koproporfyrie se léčí stejně jako u ostatní akutní porfyrie.

⁸ ANDERSON, Karl E. Variegated Porphyria. [online]. 2013. Dostupné na: <<http://rarediseases.org/rare-diseases/variegated-porphyrin/>> [cit. 2016-03-31].

3.1.4 Porfyrie s defektem ALA-dehydratázy (plumboporfyrie, Dossova porfyrie)

Velice raritní forma akutní porfyrie. Dědí se autozomálně recesivně. Těžký deficit způsobuje zvýšené množství 5'-aminolevulové kyseliny v játrech, plasmě a moči⁹. Nemocný trpí bolestmi břicha a neuropsychiatrickými poruchami. V případě akutního porfyrického záchvatu stoupá hladina koproporfyriu a ALA v moči a protoporfyriu v erytrocytech. Léčba je stejná jako u ostatních akutních porfyrií. Ve světě diagnostikováno jen několik málo případů, v České republice doposud žádný případ (Žák, 2007).

3.2 Porfyrie chronické

Chronické porfyrie nevyvolávají akutní porfyrický záchvat. U tohoto typu porfyrií je specifická kumulace porfyriu v kůži. Porfyryny jsou vysoce fotoreaktivní, tedy snadno reagují na světlo. Pokožka nemocného je velice citlivá na sluneční záření, a proto při oslunění dochází k její hyperpigmentaci. Přemíra pigmentu vyvolává tmavé zbarvení postižené tkáně. Poté se na kůži vytvoří puchýře bílé barvy vyplněné čirou tekutinou. Později se může objevit nadměrné ochlupení zejména na rukou a na obličeji. Nemocný často trpí zánětem spojivek nebo nervovou infekcí¹⁰.

Tab. V: Terapeutické postupy u chronických porfyrií

Chronické porfyrie	Terapeutické postupy
Porphyria cutanea tarda, hepatoerythropoetické porfyrie	1. Preparáty proti světlu s vysokým ochranným faktorem 2. Vhodné ochranné oblečení (pokrývka hlavy, oblečení s dlouhými rukávy apod.) pro zabránění přímé expozici UV zářením 3. Chlorochin (125 mg 2 x/týden, např. pondělí, čtvrtek, dodržovat pevný rytmus) 4. Laboratorní kontrola porfyriu v moči
Erythropoetická protoporfyrie	1. Preparáty proti světlu s vysokým ochranným faktorem 2. Vhodné ochranné oblečení (pokrývka hlavy, oblečení s dlouhými rukávy apod.) pro zabránění přímé expozici UV zářením 3. Užívat betakaroteny 60-80 mg/den podle možností od února do října, hlídání hladiny betakarotenu 4. Laboratorní kontrola protoporfyriu v erytrocytech

Zdroj: Berlit, 2007, str. 382

⁹STIBŮRKOVÁ, Blanka. Poruchy metabolismu purinů, pyrimidinů; porfyrie. [online]. 2015. Dostupné na: <<http://udmp.lf1.cuni.cz/>> [cit. 2016-03-31].

¹⁰ILENČÍKOVÁ, Tina. Chronická jaterní porfyrie: příčiny, příznaky, diagnostika a léčba. [online]. 2013. Dostupné na: <<http://cs.medlicker.com/>> [cit. 2016-03-31].

Dle Ehrmanna, Hůlka et al. (2010) se chronické porfyrie dělí na tři typy:

- **Porphyria cutanea tarda (PCT)** – dědí se autozomálně dominantně, nejčastější typ, vyskytuje se celosvětově, existují i získané formy;
- **erythropoetická protoporfyrie (EPP)** – dědí se autozomálně dominantně, v asi 5 % případů způsobuje těžké selhání jater s nutnou transplantací;
- **kongenitální erythropoetická porfyrie (CEP, Güntherova choroba)** – dědí se autozomálně recesivně, vyskytuje se vzácně, má těžký klinický průběh (hemolytická anémie, kostní komplikace).

Diagnostika chronických porfyrií je založena na typických fotometrických a fluorometrických vlastnostech porfyriinů v erythrocytech, plazmě, stolici a moči.

Tab. VI: Klasifikace chronické porfyrie

Chronické porfyrie	Lokus genu	Dědičnost	Komentář
Porphyria cutanea tarda	1p34	Autozomálně dominantní	Nejčastější porfyrie celosvětově, dědičné i získané formy
Erythropoetická protoporfyrie	18q21.3	Autozomálně dominantní	V cca 5 % případů těžké selhání jater s nezbytnou indikací transplantace
Kongenitální erythropoetická protoporfyrie	10q25.3-q26.3	Autozomálně recesivní	Těžký klinický průběh: hemolytická anémie, kostní komplikace, mutilace

Zdroj: Berlit, 2007, str. 381

V tabulce jsou znázorněny jednotlivé formy chronické porfyrie. K jednotlivým formám je přiřazen lokus genu, na kterém se defekt nachází, typ dědičnosti a stručný komentář charakterizující jednotlivé formy nemoci.

3.2.1 Porphyria cutanea tarda (PCT)

Představuje nejběžnější typ chronické porfyrie a patří mezi nejčastější porfyrie v České republice s výskytem 1 případ na 5000 obyvatel. Jedná se o autozomálně dominantně děděnou formu, jejíž příčinou je heterozygotní enzymový defekt

uroporfyrinogen-dekarboxylázy (URO-D). Tento typ porfyrie může mít sporadickou, familiární nebo vzácně i toxickou formu. PCT dělíme na dva typy, které se od sebe neliší klinicky ani léčebnými postupy. PCT typ I je ojedinělá forma, která je způsobena defektem URO-D, který je pouze v jaterní tkáni. Typ I představuje 75-80 % všech případů PCT a je častější u mužů středního věku. Zbytek případů PCT, tedy 20-25 %, představuje PCT typ II, který má defekt enzymu URO-D ve všech tkáních (Ehrmann, Hůlek et al., 2010).

Projevy PCT

Ke klinickým projevům patří hyperpigmentace, fotosenzitivita, hypertrichóza a časté polyneuritidy. Důsledkem fotosenzitivity se na kůži zejména na hřbetech rukou, předloktí, nohou a obličeji se po vystavení slunečnímu záření vytvářejí rozsáhlé puchýře naplněné tekutinou (obr. 5). To je způsobeno tím, že se v játrech nadměrně tvoří a hromadí porfyriny a poté se krevním oběhem dostávají do kůže, kde způsobují již zmíněnou fotosenzitivitu. Tyto puchýřky se velice špatně a pomalu hojí, zůstávají po nich jizvy a milia, což jsou bělavá tečkovitá ložiska. Manifestace souvisí s poškozením jater v důsledku nadměrného užívání alkoholu, léčbou estrogény, hepatomy, hemochromatózou či infekcí virem hepatitidy typu C. Pokud se PCT neléčí, může vést až ke vzniku karcinomu jater (Horák, 2010).



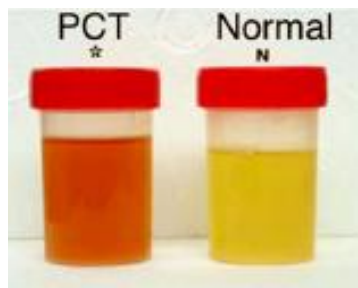
Obr. 5: Zjizvení a puchýře na sluncem ozářené ruce u pacienta s PCT

Zdroj: Cetkovská et al. 2010

Na obrázku můžeme názorně vidět oteklé a zarudnuté ruce s puchýři a jizvami způsobené osluněním.

Diagnostika PCT

Laboratorní diagnostika je založena na zvýšeném vylučování uroporfyrinu a koproporfyrinu močí a jejich vysokém množství v plazmě. Někdy bývá i zvýšené množství železa a jaterních enzymů (Marek et al., 2010).



Obr. 6: Srovnání moče zdravého a nemocného pacienta

Zdroj: Balwani, 2012

Na obrázku můžeme vidět zabarvení moče nemocného pacienta ve srovnání s močí zdravého člověka.

Léčba PCT

V současné době se užívá dvou léčebných postupů: venesekce a antimalarik. „Venesekce je chirurgické obnažení vény, její otevření a zavedení cévky. Provádí se, když není možné punkční zajištění přístupu do žilního systému“ (Zeman, Krška et al., 2011, str. 230,231). Opakovaně 1krát za 14 dnů se odebírá zhruba 300–500 ml krve, čímž jsou z těla odstraněny přebytečné porfyriny a želeno. Tam, kde je venesekce obtížná nebo ji pacient odmítá, se jako alternativní léčba používá podávání malých dávek antimalarik, zejména chlorochininu v dávce 125–250 mg denně 2krát týdně. Chlorochinin zvyšuje propustnost membrán hepatocytů pro porfyriny a tím umožňuje jejich vyloučení močí, současně blokuje tvorbu porfyrinů. Tato léčba je velice účinná u většiny nemocných. Pouze 1–3 % pacientů jsou vůči chlorochininu rezistentní. V tomto případě se podávají jiné látky, například *Resochin* nebo trimetoprim (Marek et al. 1999, Horák 2010). V případech, kdy je delší terapeutická odezva, jsou oba způsoby léčby kombinovány.

Lokálně se kůže chrání před slunečním zářením (oděvy, speciální krémy) a současně se léčí jaterní onemocnění.

Kazuistika

Kazuistika popisuje případ 39letého muže, kterému byla diagnostikována porphyria cutanea tarda ve Fakultní nemocnici v Ostravě. Případ popisuje MUDr. Hana Mičáníková.

Pacient byl přijat na kožní oddělení k diagnostice a léčbě puchýřů na hřebech rukou, předloktích a obličeji. Byl zdravý a dlouhodobě neužíval žádné léky, pouze doplňky stravy (ostropesťrec). Netrpěl žádnou z alergií, nekouřil, pracoval jako mostař.

První drobné ostře ohraničené puchýře vyplněné serózní tekutinou se objevily na hřbetech rukou a předloktích na podzim roku 2013. Po týdnu došlo k jejich samovolnému vymizení a zůstaly jen atrofické jizvy. Zhoršení nastalo v červnu roku 2014 při nadměrném požití alkoholu. Nově se puchýře vytvořily také na obličeji, zejména na čele. Sliznice postiženy nebyly. Krátkodobé vymizení projevů nastalo po aplikaci kortikoidní masti s příměsí antibiotik.

Využitím sériových vyšetření, jako je screening, byla zjištěna diagnóza. Testy ukázaly zvýšené hladiny jaterních enzymů a hladiny železa v séru. Ultrazvukové vyšetření břicha neprokázalo poškození jater. Diagnózu porfyrie cutanea tarda jednoznačně potvrdilo zvýšené množství porfyrinů ze sběru moči za 24 hodin, 1648 $\mu\text{g/l}$ (norma 1-200 $\mu\text{g/l}$) a ve stolici 572 $\mu\text{mol/kg}$ (norma 0-200 $\mu\text{mol/kg}$), zaslané do hepatologické laboratoře Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. V moči bylo nalezeno také zvýšené množství uroporfyrinogenu, pentakarboxyporfyrinu a heptakarboxyporfyrinu, ve stolici pak zvýšení koproporfyrinu, pentakarboxyporfyrinu, hexakarboxyporfyrinu a heptakarboxyporfyrinu.

Po celkovém vizuální prohlídce pacienta, s ohledem na jeho věk, byla předepsána léčba Plaquenilem (hydroxychlorochin-sulfát) v dávce 100 mg/den. Nadále byla kůže ošetřována kortikoidní mastí s obsahem antibiotik. Po nasazení této léčby a dodržování opatření jako jsou například jaterní dieta, abstinence a ochrana před slunečním zářením, se nemoc dále nerozšiřovala. Za dva týdny přišel pacient na kontrolu a puchýře na hřebech ruky a čele se opět objevily. Pacient se přiznal, že léčbu nedodržel. Z toho vyplývá, že je nutné striktně dodržovat předepsanou terapii¹¹.

¹¹ MIČANÍKOVÁ, Hana. Porfyria cutanea tarda. *Dermatologie pro praxi* [online]. 2015, 9(3), 134-136 [cit. 2016-04-17]. Dostupné z: <<http://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2015/03/10.pdf>>.

3.2.2 Erytropoetická protoporfyrie (EPP)

Jedná se o autozomálně dominantně děděné onemocnění. Ve většině případů, se projeví v raném dětství. Příčinou tohoto onemocnění je vrozený defekt enzymu ferochelatázy v periferní krvi, kostní dřeni, jaterních a kožních fibroblastech, který je klíčový pro vazbu železa na protoporfyriu a vytvoření hemu (Cetková et al., 2010; Žák, 2007).

Projevy EPP

Potíže začínají již v novorozeneckém či dětském věku a jsou úzce spjaty s fotosenzitivitou, která je závislá na hladině protoporfyriu v erythrocytech (Cetková et al., 2010). Onemocnění se projeví bolestivou a svědivou fotodermatózou, jakmile je nemocný vystaven slunečnímu záření. Osluněná kůže je nateklá a zarudnutá. Erytropoetická protoporfyrie je ve většině případů benigní onemocnění, ale až u 25 % nemocných se může objevit těžká jaterní cholestáza a cholelitiáza s kameny, které mají vysoký obsah protoporfyriu. To může u 1-2 % vést až k jaternímu selhání (Ehrmann, Hůlek et al., 2010).

Diagnostika EPP

Laboratorní diagnostika se opírá o klinický nález vysokého obsahu protoporfyriu v erythrocytech, plazmě a stolici. EPP je jediná porfyrie, která vykazuje fluorescenční emisní spektrum s maximem 633 nm (Ibidem, 2010).

Léčba EPP

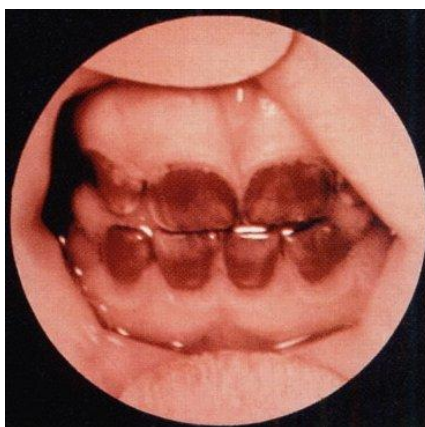
Pacientům jsou podávány vysoké dávky betakarotenů (až 200 mg/den), které snižují citlivost vůči světlu. Pokud nemocný trpí i jaterní poruchou, doporučuje se podávat cholestyramin a vitamin E, které mají redukovat obsah volného protoporfyriu v játrech (Marek et al., 2010). V případech bez závažného selhání jater je prognóza nemoci docela dobrá, jinak je nutná transplantace.

3.2.3 Kongenitální erythropoetické porfyrie (CEP, Güntherova choroba)

Jedná se o velice vzácné autozomálně recesivně dědičné onemocnění, které je způsobeno deficitem uroporfyrinogen-III-synthazy a zvýšenou tvorbou porfyrinů v kostní dřeni. CEP se objevuje již v kojeneckém nebo raném dětském věku (Stibůrková, 2015).

Projevy CEP

Typickými příznaky jsou fotosenzitivita kůže, tvorba puchýřků, které samy praskají a vytvářejí snadno se infikující eroze a nekrózy. Ty se pak dlouho a špatně hojí. Velmi časté jsou mutilace (zkomolení, zmrzačení normálně vyvinutých orgánů) prstů, těžká kožní a kloubní postižení a erythrodoncie (červenohnědé zbarvení zubů), které můžeme vidět na obr. číslo 7. Téměř všichni pacienti s CEP mají hepatosplenomegalii a většina trpí hemolytickou anémií a karcinomy jater. Neurologické příznaky se objevují jen ojediněle (Žák, 2007).



Obr. 7: Erythrodoncie u pacienta s Dossouporfyrií¹²

Na obrázku vidíme obnažené dásně a červenohnědé zbarvení zubů, které jsou způsobeny ukládáním porfobilinogeny v kostech a zubní sklovině.

¹²STIBŮRKOVÁ, Blanka. Poruchy metabolismu purinů, pyrimidinů; porfyrie.[online]. 2015. Dostupné na: <<http://udmp.lf1.cuni.cz/>> [cit. 2016-03-31].

Diagnostika CEP

Typické je mnohonásobné vylučování porfyrinů a za normálních podmínek se nevyskytujícího uroporfyrinu moči. Díky vysokému obsahu koproporfyrinu fluoreskují v UV světle stolice, sérum, zubní tkáň i erythrocyty nemocného. Podrobně se zkoumá morfologie kostní dřeně (Žák, 2007).

Léčba CEP

Specifická léčba neexistuje. V současné době je účinná transplantace jater, kostní dřeně nebo kmenových buněk (Ehrmann, Hůlek et al., 2010). Někdy může být proti hemolýze účinná splenektomie (chirurgické odstranění sleziny), která snižuje množství porfyrinů v krvi nebo krevní transfuze. Důležitá je ochrana před slunečním zářením, nemocným se proti fotosenzitivně podává beta-karoten.

Vyhlídky na život jsou pro pacienty s CEP mizivé. Nemocní velice trpí a infekce, které se mohou objevit například po prasknutí puchýřů, mohou mít fatální následky.

Dotazník BPA zaměřený na akutní typy porfyrie

Dotazník BPA¹³ (British Porphyria Association) vychází z dat získaných ve Velké Británii na přelomu jara/léta 2006, omezený pouze na akutní typy porfyrie – AIP, PV, HCP.

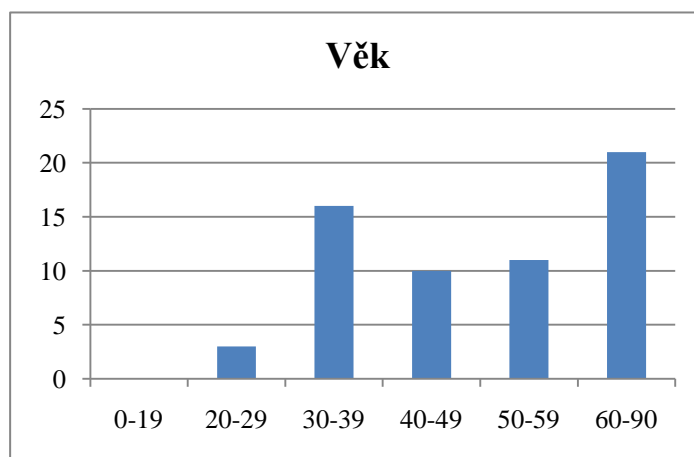
British Porphyria Association (BPA) byla založena v roce 1999 skupinou pacientů a příbuzných, kteří zažili úskalí a izolaci spojenou s touto závažnou chorobou. Vzhledem k diagnóze poměrně nízkému výskytu nemoci bylo zjištěno, že se těmto lidem nenachází dostatečná pomoc a porozumění. V roce 2001 se BPA stala registrovanou charitativní organizací a je řízena výborem dobrovolníků.

Ve Velké Británii bylo rozesláno 185 dotazníků, z toho 92 bylo vráceno, tj. 50% (dotazníky byly rozeslány 109 členům BPA, z toho 71 bylo vráceno, tj. 65 % a 77 dotazníků bylo rozesláno nečlenům BPA, z toho bylo 21 vráceno, tj. 27 %).

Z těchto údajů vyplývá, že u členů BPA byla dobrá odezva. Ne všichni dotázaní vyplnili všechny otázky, proto se čísla u konkrétních odpovědí mírně liší. Ke zpracování těchto dat byly použity běžné statistické testy s 95% důvěryhodností.

Zde je několik informací o dotázaných osobách trpící akutní porfyrií:

Věk udalo 61 dotázaných.



Z grafu je patrné, že velká většina dotázaných byla starší 30 let, naopak dotázaných lidí do 19 let věku trpící akutní porfyrií je velice málo. Z 61 dotázaných se nenašel nikdo.

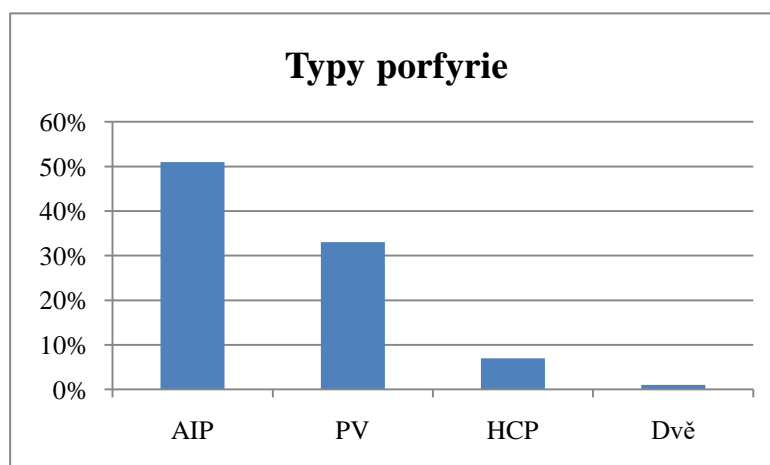
¹³<http://www.porphyria.org.uk/>

Pohlaví

Žena	74	80%	
Muž	18	20%	
Celkem	92		
Příznaky trpělo	Ženy	Muži	Celkem
	69 (88 %)	9 (12 %)	78
Bez příznaků	5 (36 %)	9 (64 %)	14

Dotázaní bez příznaků byli ti, jejichž příbuzní mají porfyrii a test DNA jim potvrdil též tuto nemoc. Z výsledků vyplývá, že příznaky akutní porfyrie se více projevují u žen. Je to dáno tím, že ženy menstrují, tím pádem u nich dochází k hormonální imbalance a trpí častějšími atakami. U mužů jsou ataky vyvolané hlavně kouřením a pitím alkoholu, proto se ataky vyskytují méně často než u žen.

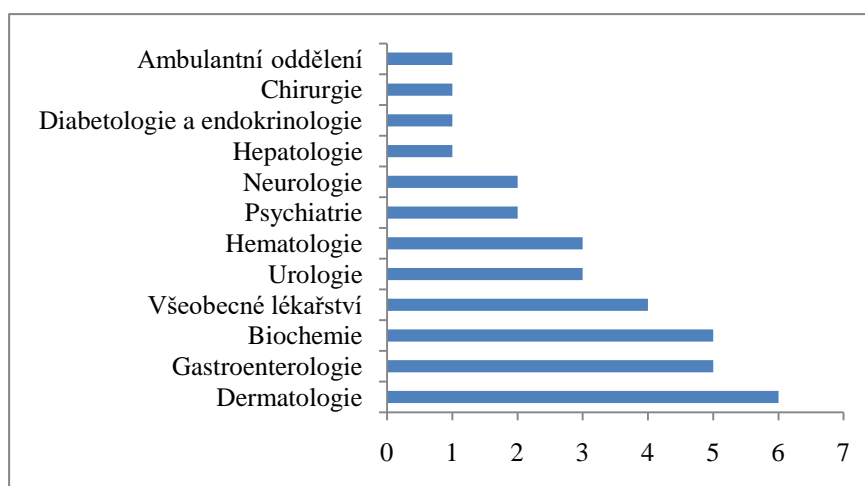
Typy porfyrie



Všechny typy porfyrie mělo 80 % žen a 20 % mužů. Z grafu vidíme, že nejvíce lidé trpí akutní intermitentní porfyrií (AIP), méně častá je hereditární koproporfyrie (HCP) a dva typy porfyrií současně postihuje jen velmi málo lidí.

Většině pacientů byla porfyrie diagnostikována v jejich místní nemocnici. Mezi nemocnicemi ve Velké Británii, které se zaměřují na léčbu porfyrií, se na prvním místě umístila nemocnice v Cardiffu, díky její špičkové úloze v genetice a biochemických vyšetřeních.

Specializovaná oddělení zabývající se porfyrií ve Velké Británii



Tento graf nám ukazuje, že nejvíce se lidé s porfyrií léčí na dermatologickém oddělení. Často také pacienti navštěvují oddělení gastroenterologie a biochemie.

Léčba

Za poslední 2 roky bylo hospitalizováno a následně léčeno 16 lidí:

Způsob léčby	Počet lidí
Hemarginát a glukóza	6
Pouze hemarginát	0
Pouze glukóza	9
Nic	1

Pouze glukóza byla podávána v 6 různých nemocnicích.

Hemarginát byl 3 lidem podáván bez albuminu, 1 člověku s albuminem a 2 lidé nevědí.

Následně se léčí 23 lidí, kteří trpí porfyrickými záchvaty, ale nejsou hospitalizováni:

Způsob léčby	Počet lidí
Glukóza	10
Prášky proti bolesti	3
Bylinky	1
Nic	9

Z následujících tabulek je patrné, že nejvíce lidí se léčí podáním glukózy. A to buď samostatně nebo spolu s hemarginátem.

Tímto dotazníkem jsem chtěla zdůraznit závažnost porfyrické nemoci. Dotazník ukazuje, kolik lidí ve Velké Británii trpí akutní porfyrií, jaké pohlaví tato nemoc nejvíce postihuje, možnosti léčby a oddělení, na kterém se lidé nejčastěji léčí.

Pro Českou republiku jsem podobný přehled nenašla. Ale od pana profesora Martáska, který se porfyriemi zabývá celý život, jsem získala několik informací týkající se těchto závažných onemocnění. V České republice se nejčastěji vyskytuje porphyria cutanea tarda s několika tisíci postiženými. Tato forma je léčena na kožních či hepatogastroenterologických odděleních. Naopak nejvzácnější je Dossova porfyrie, se kterou se v České republice neléčí ani jeden člověk. Druhou nejvzácnější porfyrií je Güntherova porfyrie se dvěma pacienty v České republice, další nemocné s touto chorobou diagnostikoval pan profesor v Indii a Pákistánu.

Diskuze a závěr

Cílem práce bylo připomenout a více přiblížit poměrně vzácnou nemoc zvanou porfyrie. Existuje několik typů porfyrií. Dělí se podle dvou základních kritérií. Za prvé podle místa, ve kterém dochází k abnormální akumulaci porfyrinů a jejich prekurzorů na porfyrie erythropoetické a hepatální. Za druhé podle klinického průběhu na akutní a chronické porfyrie. Porfyrie jsou skupina vzácných chorob, které nejsou příliš časté. Vznikají defektem jednoho ze sedmi enzymů v biosyntéze hemu. Pro jejich nízký výskyt a komplexní příznaky, není snadné porfyrie diagnostikovat. Akutní formy této nemoci se projevují akutním porfyrickým záchvatem, kdy spouštěčem jsou vnější vlivy, jako například léky, alkohol, drogy, hormony, atd. Samotný záchvat je charakteristický tím, že pacient trpí zvracením, průjmami, křečovitými bolestmi břicha, bolestí kloubů a svalů, může dojít až k mentálním poruchám. Chronické formy se vyznačují kožními změnami, kdy pacient trpí zvýšenou fotosenzitivitou kůže. Při ozáření sluncem se na kůži objevují bolavé puchýře, které snadno praskají a způsobují infekci.

Nejnebezpečnějšími aspekty porfyrií nejsou vlastní symptomy nemoci, ale špatná diagnostika a léčba. Samotné symptomy nemoci umíme léčit, problém nastává u těch typů porfyrií, které mají bezpříznakový průběh. Pacient může s porfyrií žít několik let, aniž by si uvědomil, že je s ním něco v nepořádku. Až v momentě kdy přijde do kontaktu s nějakým podnětem, který vyvolá záchvat (ohrožený je například při operacích-anestezie a nepovolené léky; při těhotenství-hormony), je riziko úmrtí až nebezpečně vysoké. V tomto případě záleží na lékaři, jestli má dostatečné, nebo vůbec nějaké, povědomí a této nemoci a včas pošle pacienta na testy.

Lidé trpící touto chorobou se neléčí na jednom pracovišti, ale docházejí na různá specializovaná oddělení jako například dermatologie, gastroenterologie, hematologie a končí až na psychiatrii. Jaké jsou současné možnosti léčby porfyrií? V případě chronické kožní formy můžeme zaručit dlouhodobé vymizení příznaků nemoci pomocí dvou léčebných postupů. Za prvé opakovanými venepunkcemi, které mj. zbaví pacienta nadbytečných zásob železa. Nadbytek železa může být jedním z vyvolávajících faktorů. Za druhé podáváním malých dávek antimalarika chlorochinu (125 mg 2x týdně), který způsobuje pomalé vyplavování jaterních porfyrinů. Akutní formy porfyrií se léčí velmi účinnou a stabilní formou hemu (Normosang, OrphanEurope), která je stabilizovaná L-argininem. Hemarginin je podáván v dávce 3 mg/kg/den po dobu čtyř dnů. U akutního porfyrického záchvatu je vždy nutná hospitalizace a důležité je metabolické monitorování pacienta. V případě, že je

hem nedostupný, léčíme pacienta zvýšeným příjmem glukózy. Mechanismus příjmu glukózy, není přesně znám, ale odhaduje se, že zasahuje na úrovni exprese genu prvního enzymu v biosyntéze hemu (Martásek, 2001). Jelikož je u porfyrií důležitá správná léčba, měl by každý z odborníků mít alespoň malé tušení o této chorobě, protože se kdykoliv může s člověkem trpící porfyrií setkat.

Za pozornost stojí také velký počet přenašečů této nemoci, kterých jsou po celém světě statisíce. Skutečnost, že lidí postižených porfyrií je v této době jen zanedbatelné procento, neznamená, že za několik generací tomu bude stejně. Statistiky počtu nemocných nejsou úplně přesné, neboť například ze zemích třetího světa nemáme přesná čísla. Zdravotnictví tam není na dostatečně vysoké úrovni a lidí trpících porfyrií může být více či méně, přičemž většina se nedožije dospělosti.

Také testy DNA, které slouží k určení počtu přenašečů, mají svá negativa. Jsou nákladné a vzhledem k malému počtu postižených touto nemocí, jsou pro většinu zdravotnických zařízení finančně i časově náročné.

Další věcí, na kterou bych chtěla poukázat ve spojitosti s tím jak málo lidí má ponětí o porfyriích je vliv okolí na psychiku nemocného. Když v dnešní době na ulici potkáte obézního člověka a on vám řekne, že má problémy se štítnou žlázou, okamžitě víte co se děje a nesoudíte ho. Pokud však nevíte nic o porfyriích a potkáte na ulici člověka například s erytrodencií nebo se zanícenými puchýři na obličeji a řekne vám, že má porfyrii (upíří nemoc), budete si myslet, že je blázen nebo člen nějakého kultu. Počet spolků založených za účelem podpory pacientů je také velice nízký, v některých zemích nejsou vůbec. Zvláště v zemích, ve kterých se počet nemocných pohybuje v rámci jednotek, trpí pacient pocitem izolace, což to má negativní vliv na jeho zdravotní stav a psychiku. Jeden z největších spolků na podporu lidí trpících porfyrií je britská asociace BPA složená s dobrovolníků a příbuzných nemocných. Tato asociace má i webové stránky s informacemi pro pacienty a se seznamem bezpečných léků. Je to však jen jedna jehla v kupce sena.

Pokud se díky této práci alespoň několik dalších lidí dozví o existenci a závažnosti porfyrií, pak budu považovat tuto bakalářskou práci za úspěšnou.

Seznam literatury

BALWANI, Manisha a Robert J. DESNICK. Theporphyrias: advances in diagnosis and treatment. TheAmerican Society of Hematology. 2012, 19-27.

BERLIT, Peter. Memorix neurologie. 1. české vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1915-3.

CETKOVSKÁ, Petra, Karel PIZINGER a Jiří ŠTORK. Kožní změny u interních onemocnění. 1. vyd. Praha: Grada, 2010. ISBN 978-80-247-1004-4.

EHRMANN, Jiří a Petr HŮLEK. Hepatologie. 2. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-5510-6.

ELDER, George H, R. J. HIFT a P. N. MEISSNER. Theacuteporphyrias. The Lancet. 1997, 349(9065), 1613-1617. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09070-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09070-8).

GOLDBERG, Abraham. HistoricalPerspective. Elsevier. 1998, 16, 189-193.

HORÁK, Jiří. Hemochromatóza. 1. vyd. Praha: Grada, 2010. ISBN 978-80-247-3287-9.

CHAMBERLAYNE, J.W. BPA Questionnaire on Acuteporphyrias. 2009, 1-8.

KADISH, KARL M. a RODNEY S. RUOFF. *The Porphyrin Handbook: Medical aspects of porphyrins, Volume 14*. Elsevier, 2003. ISBN 9780123932242.

KADISH, KARL M. a RODNEY S. RUOFF. The Porphyrin Handbook: Medical aspects of porphyrins, Volume 14. Elsevier, 2003. ISBN 9780123932242.

KALOUSOVÁ, Marta. *Patobiochemie ve schématech*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1522-8.

KOOLMAN, Jan a Klaus-Heinrich RÖHM. Barevný atlas biochemie. 1. české vyd. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-2977-0.

KORDAČ, Václav. Porfyrie v klinické praxi. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1978. Thomayerova sbírka.

LATA, Jan a Tomáš VAŇÁSEK. Kritické stavy v hepatologii. Vyd. 1. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-0404-8.

LUKÁŠ, Karel. *Gastroenterologie a hepatologie pro zdravotní sestry*. Grada Publishing a.s., 2005. ISBN 9788024712833.

LUKÁŠ, Karel. *Gastroenterologie a hepatologie pro zdravotní sestry*. Grada Publishing a.s., 2005. ISBN 9788024712833.

MAREK, Josef a kol. *Farmakoterapie vnitřních nemocí - 4.zcela přepracované a doplněné vydání*. Grada Publishing a.s., 2010. ISBN 9788024726397.

MARTÁSEK, P. Hereditary coproporphyria. *Sem Liv Dis*, 1998, 18, p. 25–32.

MARTÁSEK, P., JIRSA, M., KORDAČ, V. Vliv léčby chlorochinem na obsah porfyrinů v jaterní tkáni nemocných se symptomatickou jaterní porfyrií. *Čs Gastroenterol Výž*, 1992 36, s. 198–205.

MURRAY, Robert K. Harperova Biochemie. 23. vyd., 2. čes. vyd., v H. Praha: H, 1998. Langemedical book. ISBN 80-857-8738-5.

OSTLER, H. Bruce a kol. *Diseases of the Eye and Skin: A Color Atlas*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004. ISBN 9780781749992.

OSTLER, H. Bruce a kol. *Diseases of the Eye and Skin: A Color Atlas*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004. ISBN 9780781749992.

PUY, Hevré, Laurent GOUYA a Jean-Charles DEYBACH. Porphyrias. *The Lancet*. 2010, 375(9718), 924-937. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61925-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61925-5).

ZEMAN, Miroslav a Zdeněk KRŠKA. *Chirurgická propedeutika*. 3., přeprac. dopl. vyd. [i.e. 4. vyd.]. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3770-6.

ŽÁK, Aleš. *Gastroenterologie a hepatologie - učebnice*. Grada Publishing a.s., 2007. ISBN 9788024717876.

Internetové zdroje

ANDERSON, Karl E. Variegate Porphyria. [online]. 2013. Dostupné na: <<http://rarediseases.org/rare-diseases/variegate-porphyria/>> [cit. 2016-03-31].

BAMFORD, Adrian. Porphyria. [online]. Dostupné na: <<http://www.britishlivertrust.org.uk/liver-information/liver-conditions/porphyria/>> [cit. 2016-04-04].

British Porphyria Association [online]. [cit. 2016-04-01]. Dostupné na: <http://www.porphyria.org.uk/>.

Elsevier. Elsevier [online]. 2013 [cit. 2016-04-13]. Dostupné na: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/index.htm>>

ILENČÍKOVÁ, Tina. Chronická jaterní porfyrie: příčiny, příznaky, diagnostika a léčba. [online]. 2013. Dostupné na: <<http://cs.medlicker.com/221-chronicka-jaterni-porfyrie-priciny-priznaky-diagnostika-a-lecba>> [cit. 2016-03-31].

LAVRÍKOVÁ, Petra a Josef FONTANA. Metabolismus hemoglobinu a transport krevních plynů. [online]. Dostupné na: <<http://fblt.cz/skripta/vi-dychaci-soustava/4-metabolismus-hemoglobinu-a-transport-krevnich-plynu/>> [cit. 2016-04-05].

MARTÁSEK, Pavel. Porfyrická choroba. [online]. 2001. Dostupné na: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/porfyricka-choroba-140262>> [cit. 2016-04-05].

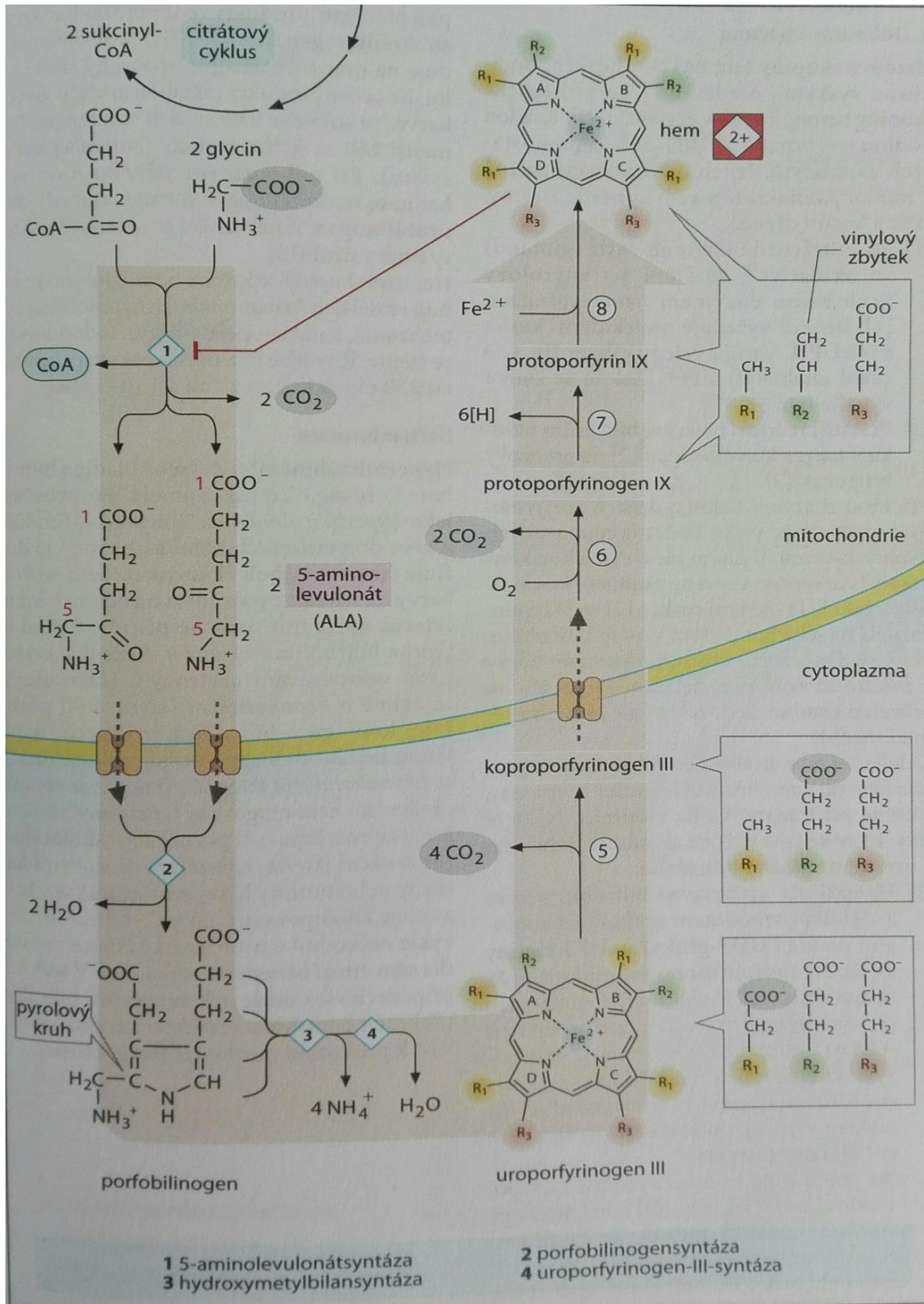
MARTÁSEK, Pavel. Porfyrická choroba. In: *Postgraduální medicína* [online]. 2001 [cit. 2016-04-11]. Dostupné na: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/porfyricka-choroba-140262>.

MIČANÍKOVÁ, Hana. Porfyria cutanea tarda. *Dermatologie pro praxi* [online]. 2015, **9**(3), 134-136 [cit. 2016-04-17]. Dostupné z: <<http://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2015/03/10.pdf>>.

Porfyrie – odkliniky k molekulární biologii a zpět. *Medicína* [online]. 2002, **9**(4), 14-15 [cit. 2016-04-11]. Dostupné na: <http://www.zdrava-rodina.cz/med/med0402/med0421.html>.

STIBŮRKOVÁ, Blanka. Poruchy metabolismu purinů, pyrimidinů; porfyrie. [online]. 2015. Dostupné na: <<http://udmp.lf1.cuni.cz/file/5777/purinypyrimidnyporfyrie-cz2015.pdf>> [cit. 2016-03-31].

Celkové schéma syntézy hemu



Zdroj: Koolman et al., 2012

Zakázané léky a náhradní substance u porfyrie

Zakázané	Povolené
Sedativa, trankvilizéry	Chlorahydrát
Barbituráty	Chlorpromazin
Barbromal	
Chlordiazepoxid	
Dlazepam, oxazepam	
Meprobamát	
Antikonvulziva	
Ethosuximid, mesuximid	
Klonazepam, kys. valproová	
Fenytoin, primidon	
Antikoagulancia	Kys. acetylsalicylová
Centrálně působící léky	
Imipramin, nicethamid	Droperidol
Metoklopramid	Levomethadon
	Chlorpromazin, promethazin
Metyldopa	
Chemoterapeutika a antibiotika	
Sulfonamidy	Gentamicin
Kys. nalidixinová, griseofulvin	Cefalosporiny
Nitrofurantoin	Peniciliny
Sulfonamidy	Rifampicin
léky proti hlístům, antihelmintika	
Antirevmatika, analgetika	
Chlorochin	Kys. acetylsalicylová
Diklofenak	Morfin (derivát)
Pentazocin	Kys. mefenaminová
Fenylbutazon	Pefluidin
Pyrazolony	
Anestetika	
	Éter, fentanyl, suxamethonium, prilokain, bupivakain
Halotan, lidokain, enfluran	
Hormony	
Gestageny, estrogeny	Prednisoion
Progesteron	Dexametazon
Orální kontraceptiva	
Jiné	
Teofylin, fenoxibenzamin	Digitalis
Spironolakton, pyrimethamin	Propranolol, reserpin
Tolbutamid	Atropin
Hydralazin	Cimetidin
Ergotamin	Guanetidín
Klonidin	

Zdroj: Berlit, 2007