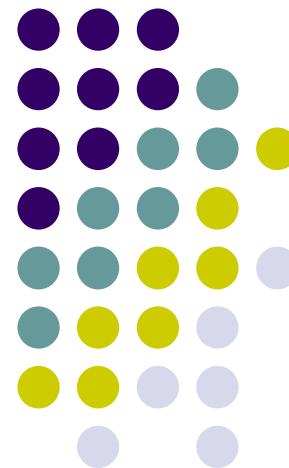
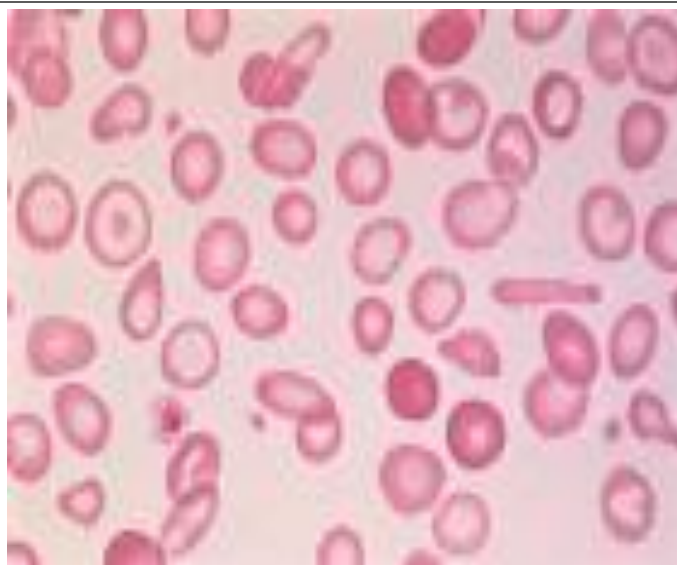


ANTIANEMIKÁ

Ladislav Mirossay

Univerzita P. J. Šafárika
Lekárska fakulta
Ústav farmakológie
Košice



Normalny vzhľad náteru periférnej krvi

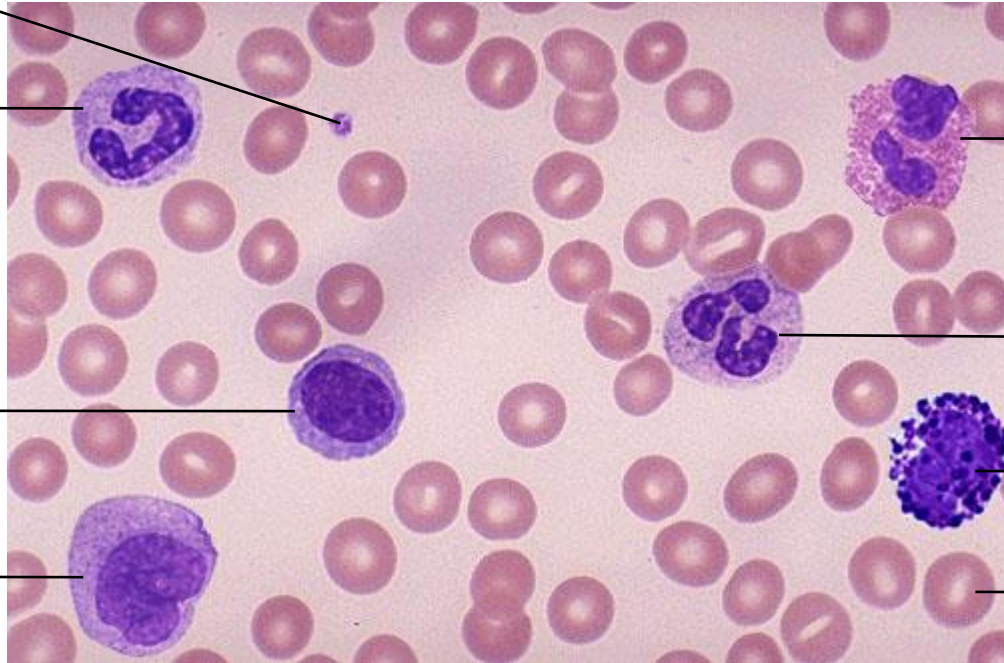


trombocyt

neutrofil (tyčinka)

lymfocyt

monocyt



eozinofil

neutrofil (segment)

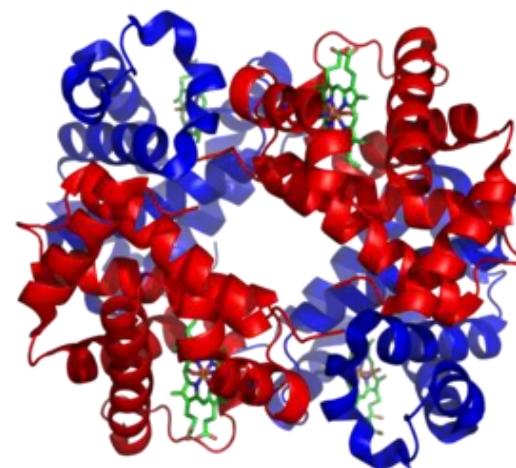
bazofil

erythrocyt

Hlavné dôvody anémie



- **nízky počet erytrocytov (RBC)**
- **abnormality RBC**
- **abnormality hemoglobínu**



Antianemiká

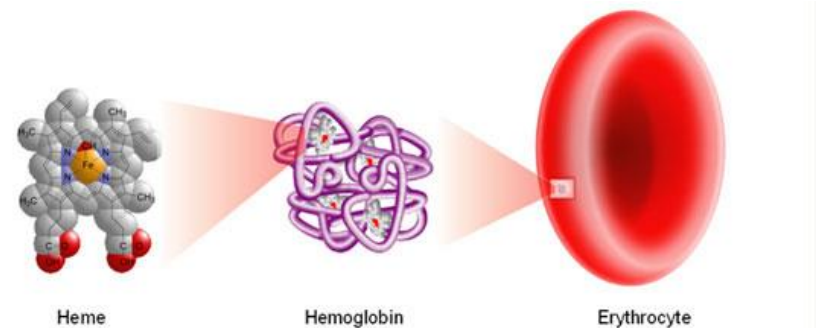


- terapeutiká, ktoré:

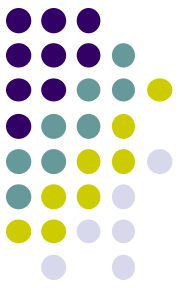
↑ počet RBC

alebo

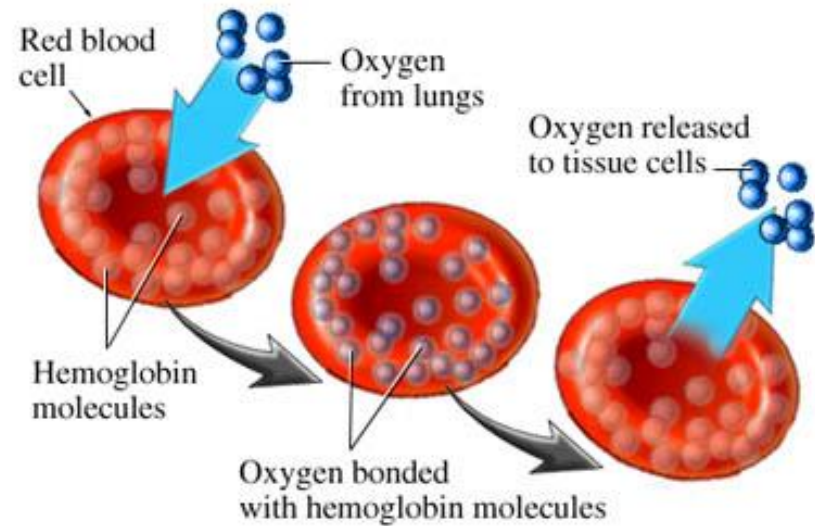
↑ množstvo hemoglobínu v krvi



Nízky počet RBC

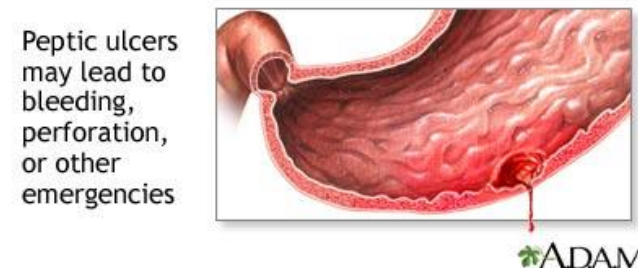
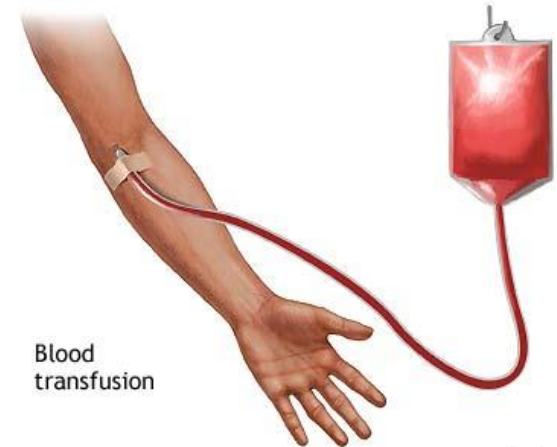


- **straty krvi**
- **neadekvátna tvorba krvi**
- **nadmerný rozpad RBC**
alebo
- kombinácia všetkých 3 faktorov



Straty krvi

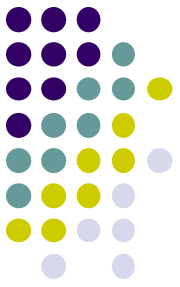
- terapia pomocou:
 - + **expandérov objemu krvi**
(plazma)
 - alebo
 - + **transfúzií RBC**
(väčšie straty krvi)
 - + **terapia existujúcej príčiny**
(napr. GI vtedy)



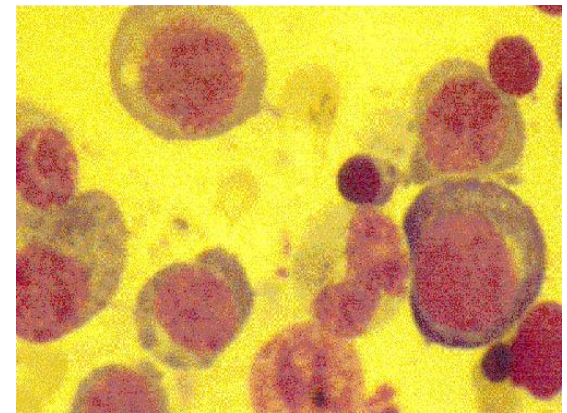
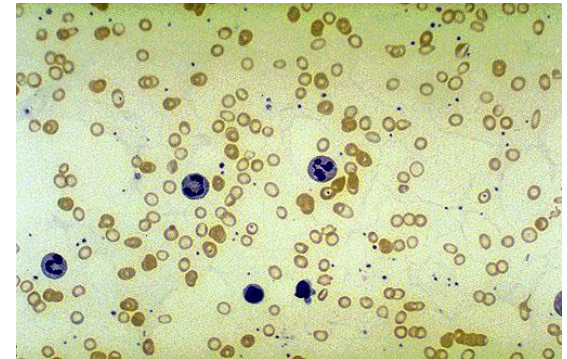
ADAM.

ADAM.

Neadekvátna tvorba krvi

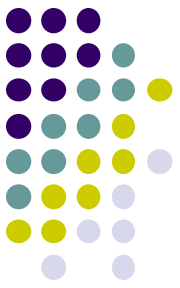


- **microcytová anémia – deficit železa - *Fe*** (hypochromná)
- **megaloblastická anémia**
- ✚ **perniciózna anémia - deficit *B*₁₂**
- ✚ **deficit *kyseliny listovej***
- **aplastická anémia – idiopatická, toxická, radiačná, vírusová...**



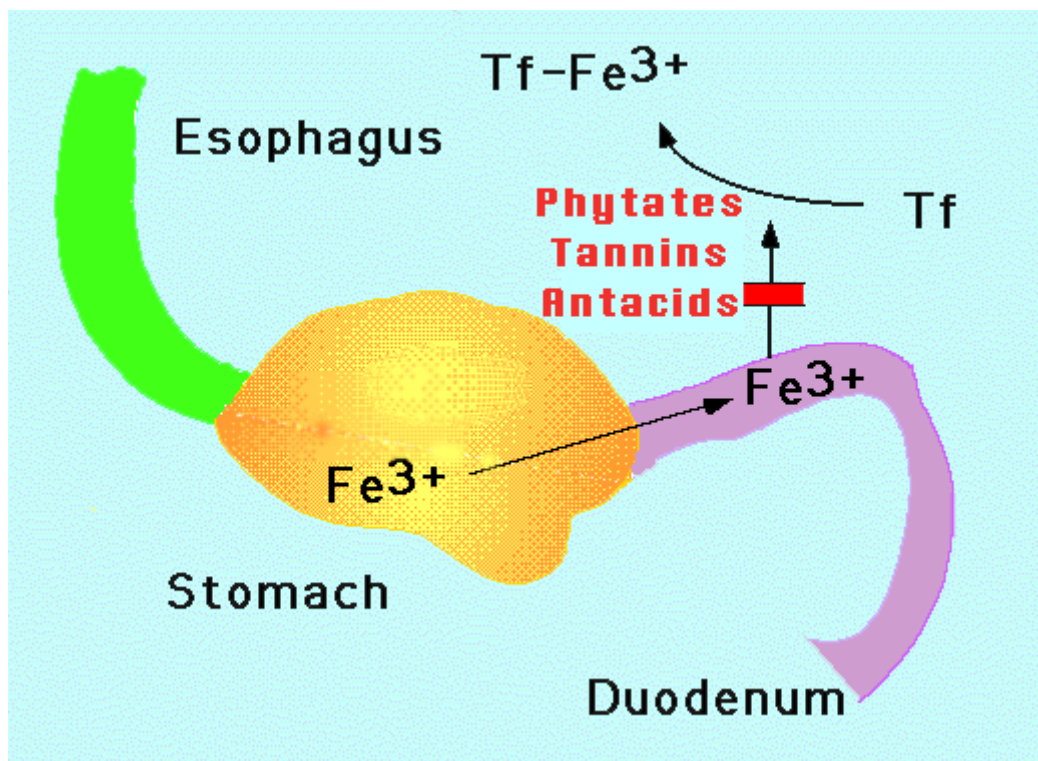
Metabolizmus *Fe*

Absorpcia & distribúcia



- oxidácia na Fe^{3+} bez rozdielu pôvodnej formy (v žalúdku po p.o.)
- acidita (ako aj solubilizujúce látky, napr. **askorbát**) zabraňujú precipitácii prirodzene nerozpustného Fe^{3+}
- absorpcia železa → sliznicou tenkého čreva v duodéne & hornej časti jejuna
- v krvi → väzba *Fe* na **transferín**
(prenos k ostatným bunkám organizmu)
- existuje kontrola spätnou väzbou → ↑ absorpciu *Fe* pri deficiencii (a naopak, ↓ absorpciu pri nadbytku)

Faktory ovplyvňujúce absorpciu Fe



Fyzikálny stav (bio-dostupnosť)

Hém > Fe^{2+} > Fe^{3+}

Inhibítory

Antacidá, taníny, škrob, **prebytok Fe...**

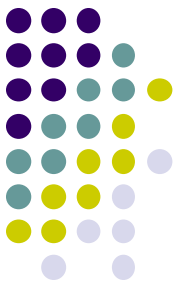
Kompetítory

Olovo, kobalt, stroncium, mangán, zinok

Facilitátory

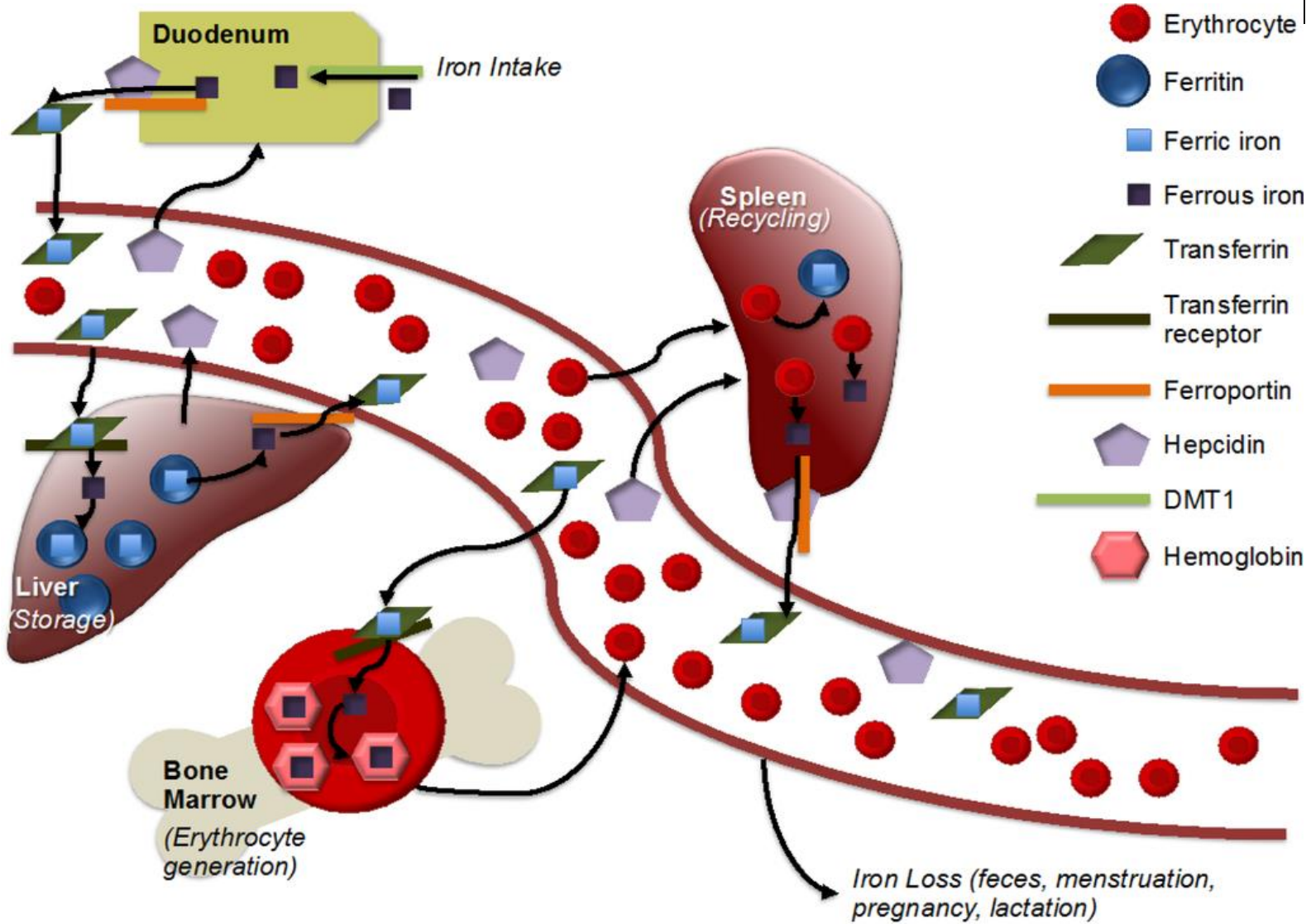
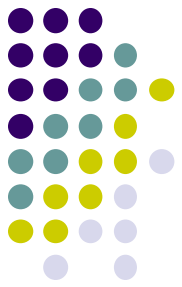
Askorbát, citrát, aminokyseliny, **nedostatok Fe**

Exkrécia *Fe*

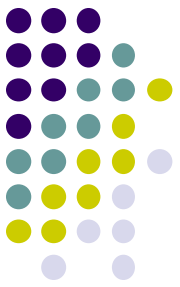


- väčšina *Fe* → v organizme **recyklovaná** **retikuloendotelovým systémom** (odstraňovanie stárnucích erytrocytov)
- neexistuje fyziologický regulačný mechanizmus pri exkrécii *Fe* (na rozdiel od jeho vychytávania & recyklácie)
- malé, ale konštantné množstvá sú eliminované:
 - **GI stratami krvi** (a potením)
 - **odlupovaním bb kože** & povrchu sliznice **GIT** (1 mg/deň u mužov & 1.5 - 2 mg/deň u žien s pravidelnou menštruáciou)
- ↑↑ straty – **akútne alebo chronické krvácanie, GI parazitárne infekcie**

Recyklácia Fe & metabolizmus (súhrn)



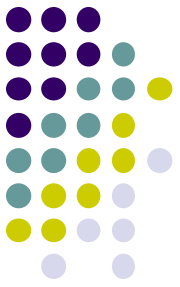
Anémia z deficitu *Fe*



- najčastejšia anémia dospelých
- ↓↓ schopnosť absorbovať & skladovať *Fe* ⇒ nedostatočná tvorba hemoglobínu
- **suplementácia *Fe*** (*sulfát železa*)
- sulfát obsahuje okolo 37% *Fe*
(glukonát len okolo 13%)
- dávkovanie v závislosti od potrieb *Fe*
- odporúčanie ⇒ 1 tableta denne
(65 mg *Fe* pre pacientov nad 12 rokov)

Fe

Vedľajšie účinky



- **problémy žalúdka a čriev** (25% pacientov):
 - ✚ podráždenie žalúdka & kŕče
 - ✚ obstipácia, hnačka, nausea, vracanie
- pálenie za sternom & zmena farby moča (menej časté)
- frekvencia & závažnosť vedľajších účinkov
↑ s dávkou Fe

Fe

Interakcie



- antibiotiká typu **TTC** alebo **chinolónov**
(Fe ↓ efektivitu)
- ↓ efektivitu **levodopy**
- nemá sa používať so soľami **horčíka**,
antacidami alebo s **penicillamínom**
- **vitamín C** ↑ absorpciu **Fe**
(bez ↑ vedľajších účinkov)

Indikácie parenterálnej aplikácie *Fe*



- **neznášanlivosť p.o. *Fe***

(absolútna)

- **nemožnosť resorpcie *Fe***

(chirurgické zásahy GIT, zápalové ochorenia GIT, malabsorpčné sy.)

- **dlhodobá strata veľkého množstva krvi**

(hereditárna hemoragická teleangiektázia)

Vitamín B₁₂



- produkovaný **anaeróbnymi baktériami** (napr. *Streptomyces* species; netvoria ho rastliny ani cicavčie tkanivá)
- funguje ako enzým, v úzkom spojení s **kyselinou listovou** (nedostatok folátu & B₁₂ zákonite vedie k nedostatku tymidylátu)
- nedostatok B₁₂ vedie k deficiencii intracelulárneho **metionínu**, čo **blokuje dostupnosť redukovaného folátu pre potreby DNA syntézy**
- ďalší nedostatok spôsobuje:
 - **defektnú syntézu myelínu** (v neurálnom systéme)
 - **defektné dozrievanie RBC** (v kostnej dreni)



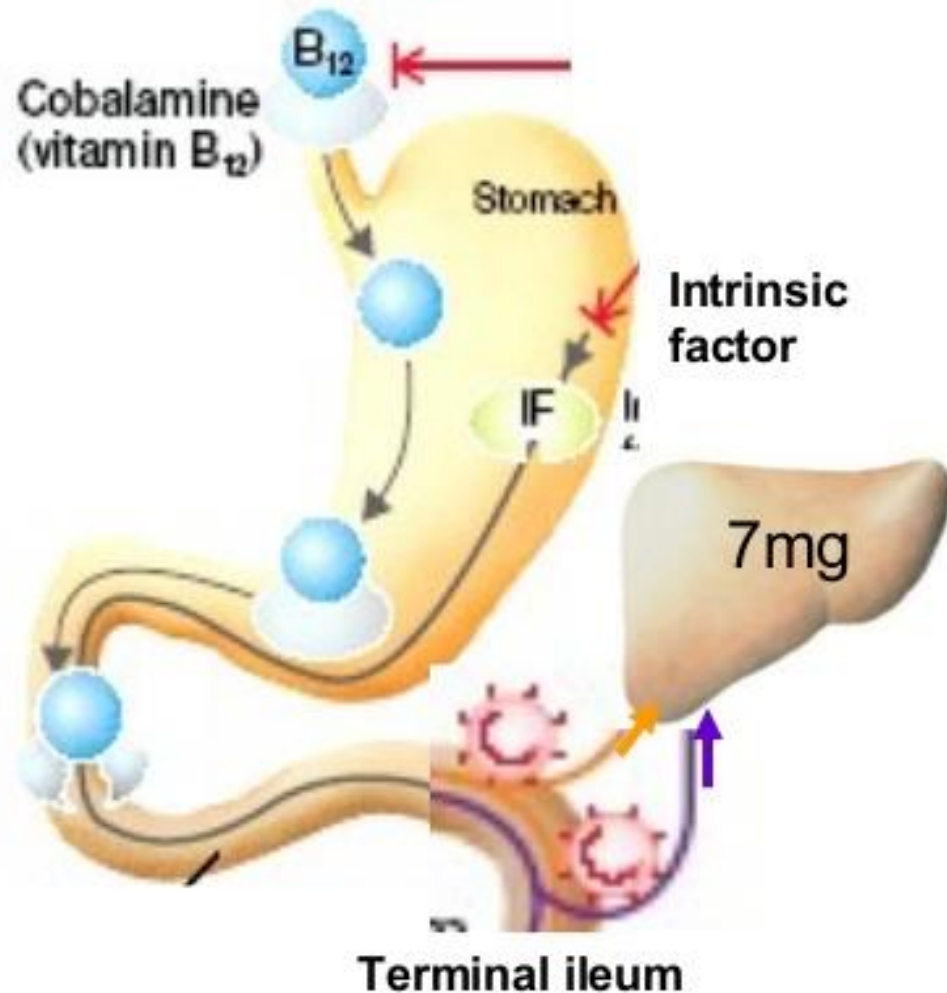
Absorption of vitamin B₁₂

Intrinsic factor is a glycoprotein of M.W. 4500.

Vit. B₁₂ combine with intrinsic factor forming a complex that resist digestion by GIT enzymes.

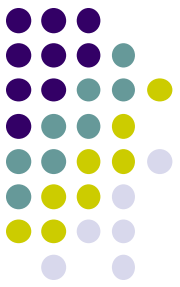
This complex is absorbed at terminal ileum by pinocytosis.

Vit. B₁₂ is transported to the liver where it is stored.



Perniciózná anémia

Nízky počet RBC & nedostatok hemoglobínu



- **vitamin B₁₂** (cyanokobalamín)
- veľa účinkov (vrátane nervového systému)
- anémia je liečená inj. (s.c., i.m.)
- **100 µg** denne 6 až 7 dní
- pri zlepšení stavu, redukcia dávky na 100 µg každý druhý deň (7 dávok)
- potom 100 µg každé 3 až 4 dni počas 2 až 3 týždňov
- následne, 1 inj. mesačne počas celého života

B_{12}

Vedľajšie účiny & interakcie



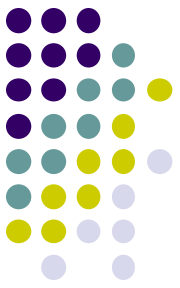
Vedľajšie účinky

- hnačka & svrbenie kože (zriedkavé)
- ťažké alergické reakcie (veľmi zriedkavé)

Interakcie

- **kyselina aminosalicyllová & kolchicín** môžu redukovať účinnosť vitamínu B_{12}
- ostatné, zriedkavo používané lieky & neúmerná konzumácia **alkoholu** môžu tiež ovplyvňovať jeho účinnosť

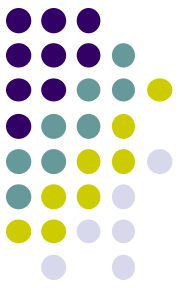
Anémia z nedostatku *kyseliny listovej*



- ***kyselina listová*** – nachádza sa v množstve potravín (pečeň, hrach, šošovica, pomaranče, celozrnné chleboviny, špargľa, repa, brokolica...)
- anémia – denná dávka **1 mg**
- pri pacientoch s nedostatkom B_{12} sa po jej podaní **upraví počet RBC**, ale **poškodenie nervovej sústavy progreduje ďalej**

Kyselina listová

Vedľajšie účiny & interakcie



Vedľajšie účinky

- považovaná za mimoriadne bezpečnú
- alergické reakcie (veľmi zriedkavé)

Interakcie

- ***fenytoíny*** interagujú s *kyselinou listovou*, čím sa ↓↓ ich účinnosť' (↑ riziko kŕčov)
- ***trimetoprim & metotrexát*** ↓↓ metabolizmus kyseliny listovej (potrebné monitorovanie hladín & úprava dávkovania) → interakcie na úrovni farmakodynamickej (ovplyvnenie účinku oboch látok)

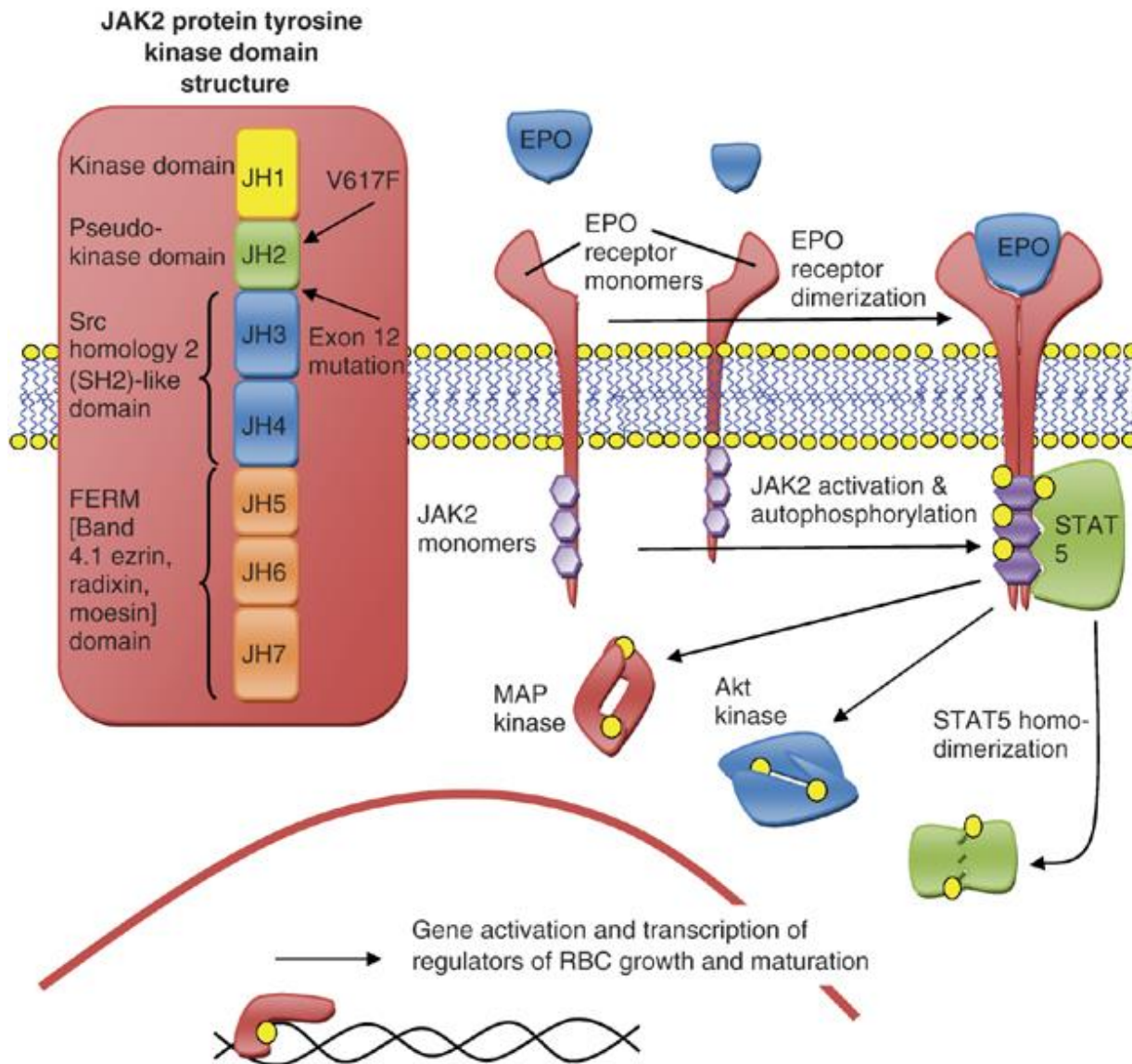
Stimulácia kostnej drene & tvorba RBC



- **epoetín alfa** - syntetická forma **erytropoetínu**
(produkovaný obličkami & stimuluje tvorbu & uvoľňovanie RBC)
- **vhodný pri anémii rôzneho pôvodu:**
 - ✚ anémia spojená s chronickým renálnym zlyhaním
 - ✚ anémia súvisiaca s terapiou HIV-infikovaných pacientov **zidovudínom**
 - ✚ anémia pri chemoterapii pacientov s karcinómami
 - ✚ obmedzenie krvných transfúzií pri chirurgii
 - ✚ anémia nedonosencov
 - ✚ kosáčikovitá anémia
 - ✚ anémia spojená s reumatoidnou artritídou

Erythropoetín

Receptorová signalizácia



Epoetín alfa

Dávky & upozornenia



- dávkovacia schéma sa môže líšiť v závislosti od príčiny anémie
- všetky dávky majú byť individualizované
- vo všeobecnosti, dávkovanie *epoetínu alfa* pri dospelých začína od **50** do **100 IU/kg** 3x týždenne (i.v., s.c.), potom pokračujú udržiavacie dávky
- nemá byť podávaný pacientom so závažnou, nekontrolovanou **hypertenziou**

Epoetín alfa

Vedľajšie účiny



- bolesti kĺbov
- bolesti hrudníka
- hnačka
- svrbenie
- únava
- horúčka
- slabosť
- bolesti hlavy
- vysoký TK
- iritácia v mieste inj.
- nausea
- vracanie
- zrýchlenie tepu

Epoetín

Skupinový NÚ všetkých epoetínov



- **Závažné kožné reakcie - SCAR** (severe cutaneous adverse reactions - aj smrteľné) vrátane:
 - Stevens-Johnson sy (SJS)
 - toxická epidermálna nekrolýza (TEN)
 - závažnejšie pri dlhodobo pôsobiacich
 - výskyt sa nedá odhadnúť (veľmi zriedkavé)
 - upozorniť pacienta (vyrážka, pľuzgiere, príznaky podobné chrípke, olupovanie kože)
 - okamžite ukončiť liečbu
 - reakcie SJS, TEN – **už nikdy epoetín**
- *epoetín alfa*
 - *darbepoetín alfa*
 - *epoetín beta*
 - *epoetín théta*
 - *epoetín zeta*
 - *metoxypolyetylenglykol epoetín beta*

Ostatné lieky použiteľné pri aplastickej anémii



- anabolické steroidy, ***nandrolón*** & ***oxymetolón*** - používané pri liečbe anémie
- ***nandrolón*** je indikovaný pri anémii spôsobenej renálnym zlyhaním
- ***oxymetolón*** môže byť použitý pri liečbe aplastickej anémie

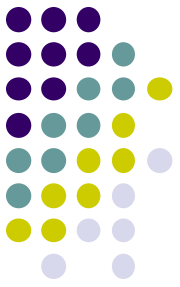
Oxymetolón

Dávkovanie & vedľajšie účinky

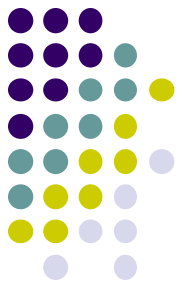


- dávkovanie **oxymetolónu** musí byť individualizované
- najbežnejšia dávka je 1 až 2 mg/kg
- odpoveď na liek je pomalá (evidencia účinku môže trvať niekoľko mesiacov)
- zoznam vedľajších účinkov anabolických steroidov je extrémne dlhý (akné, zvýšená frekvencia močenia, bolesti hrudníka, maskulinizácia u žien...)

Nadmerný rozpad RBC – hemolytická anémia



- **Vnútorne faktory** (hereditárne):
 - + abnormality stavebných proteínov RBC
 - + rozdiely v hemoglobíne
- **Vonkajšie faktory:**
 - + abnormálna odpoveď imunitného systému
 - + zrážanie krvi v malých cievach
 - + niektoré infekcie
 - + vedľajšie účinky liekov



Typy hemolytickej anémie

- **hemolýza:**
 - ✚ malária
 - ✚ mikroangiopatická hemolytická anémia
 - ✚ neimúnna hemolytická anémia po chemikáliách alebo toxínoch
 - ✚ idiopatická autoimúnna hemolytická anémia
 - ✚ sekundárna imúnna hemolytická anémia
- **hereditárne hemolytické anémie:**
 - ✚ nedostatok G6PD
 - ✚ eliptocytóza
 - ✚ ovalocytóza
 - ✚ sférocytóza
 - ✚ kosáčikovitá anémia (drepanocytóza)
 - ✚ thalassémia
- **hemolytická transfúzna reakcia**

Hemolytická anémia

Liečba



- závisí od typu & príčiny hemolytickej anémie
- ***kyselina listová, Fe & kortikosteroidy***
- transfúzie krvi alebo odstránenie sleziny (splenektómia) sú v niektorých akútnych prípadoch nutné



Anemická pani

Samuel Dirksz van
Hoogstraten
cca. 1660-1670