

UNIVERZITA PARDUBICE

Fakulta chemicko-technologická

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2022

Veronika Konečná

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Reyův syndrom
Veronika Konečná

Bakalářská práce
2022

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Reye's syndrome
Veronika Konečná

Bachelor work

2022

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Veronika Konečná**
Osobní číslo: **C18241**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Reyův syndrom**
Téma práce anglicky: **Reye Syndrome**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se Reyova syndromu.
2. V úvodu zmínit četnost výskytu tohoto syndromu v populaci.
3. V dalších kapitolách popsat symptomy a klinickou podstatu onemocnění.
4. Dále se zaměřit na diagnostiku, možnosti léčby, případně prevenci.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše. Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne: 1.7.2022

.....
Veronika Konečná

Poděkování:

Tímto bych chtěla poděkovat mé vedoucí bakalářské práce Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za trpělivost, vstřícnost, odborné vedení a rady při zpracování této práce.

ANOTACE:

Tato bakalářská práce popisuje vzácné onemocnění zvané Reyův syndrom. Začátek práce pojednává o historii a četnosti výskytu onemocnění. Samostatná kapitola je věnována kyselině acetylsalicylové, která k tomuto onemocnění bezprostředně patří. V dalších kapitolách je probraný Reyův syndrom od příčiny, přes diagnostiku až k léčbě a prevenci, možné komplikace a následky. Na závěr je popsán život po Reyově syndromu a rozdíl mezi „pravým Syndromem Reye“ a tzv. Reye-like poruchou.

KLÍČOVÁ SLOVA:

Syndrom Reye, kyselina acetylsalicylová, Acylpyrin, Reye-like porucha

TITTLE:

Reye's syndrome

ANNOTATION:

This bachelor thesis describes a rare disease called Reye's syndrome. The beginning of the work deals with the history and frequency of the disease. The chapter itself is devoted to acetylsalicylic acid, which directly belongs to this disease. In the next chapters, Reye's syndrome is discussed from the causes, through diagnosis to treatment and prevention, possible complications and consequences. Finally, life after Reye's syndrome and the difference between "one Reye's Syndrome" and the so-called Reye-like disorder are described.

KEY WORDS:

Reye Syndrome, Acetylsalicylic Acid, Acylpyrin, Reye-like Disorder

Seznam zkratek

ADP	adenosindifosfát (adenosine diphosphate)
ACE	angiotenzin konvertující enzym (angiotensin converting enzyme)
ALT	alaninaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
COX	cyklooxygenáza
CT	výpočetní tomografie (computed tomography)
Co-A	koenzym A
C8	oktanoyl-karnitin
FFP	čerstvě zmražená plazma (fresh frozen plasma)
GF	glomerulární filtrace
LCHAD	deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (long chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency)
MCADD	deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)
MSUD	nemoc javorového sirupu (maple syrup urine disease)
SIADH	syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone)
TIS	toxikologické informační středisko
VLCADD	deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)

Seznam obrázků

Obrázek 1 - Strukturní vzorec kyseliny acetylsalicylové	17
Obrázek 2 - Kolbe-Schmittova příprava kyseliny salicylové	17
Obrázek 3 - Acetylace kyseliny salicylové	18
Obrázek 4 - Steatóza jater	24
Obrázek 5 - Acetyl koenzym A	37

Obsah

1	Úvod	12
2	Četnost výskytu Reyova syndromu	13
3	Historie Reyova syndromu	14
4	Kyselina acetylsalicylová	16
4.1	Struktura a obecné vlastnosti	16
4.2	Příprava	17
4.3	Účinky kyseliny acetylsalicylové	18
4.3.1	Pozitivní účinky	18
4.3.2	Negativní účinky	19
4.4	Obecné využití kyseliny acetylsalicylové v lékařství	20
4.4.1	Dávkování	21
5	Reyův syndrom	22
5.1	Příčina	22
5.2	Změny v klinickém obraze	22
5.3	Diagnostika	23
5.4	Prognóza	25
5.5	Léčba	26
5.6	Následky po prodělání Reyova syndromu	27
5.7	Komplikace Reyova syndromu	28
5.8	Prevence	28
5.8.1	Vybrané léky obsahující kyselinu acetylsalicylovou	29
5.8.2	Léky bez kyseliny acetylsalicylové – prevence Reyova syndromu	30
6	Otrava léky u dětí	32
6.1	Nežádoucí účinky léků u dětí	33
6.1.1	Ostatní nežádoucí účinky léků	34
7	Život po Reyově syndromu	35
7.1	Deficit MCADD	35
7.2	Deficit VLCADD	36
7.3	Další z možných metabolických poruch	37

7.3.1	Metabolismus lipidů	37
7.3.2	Metabolismus aminokyselin s rozvětveným řetězcem	37
7.3.3	Metabolismus sacharidů	38
7.3.4	Detoxikace aminokyselin – porucha cyklu močoviny.....	38
7.3.5	Porucha transportu aminokyselin	39
7.4	Neurologické poruchy.....	39
7.4.1	Terapie hrou.....	40
7.5	Antikoagulační léčba Acylpyrinem v dospělosti	40
8	Závěr.....	42

1 Úvod

Jedno z velmi vzácných onemocnění, se kterým se v dnešní době už skoro nesetkáme, je Reyův syndrom. Jedná se o onemocnění, které postihuje zejména malé děti, ale může se objevit i v pozdějším věku, kdy děti dospívají. Častěji jsou postiženi chlapci. V dospělosti už je výskyt málo pravděpodobný. Dítě onemocní obyčejnou virózou, popřípadě chřipkou, kterou doprovází bolesti hlavy, kloubů a horečky. Příznaky jsou tlumeny analgetiky. Nejznámější analgetikum, které odleví dobře od bolesti i horečky, je Acylpyrin. Lék běžně dostupný bez lékařského předpisu, který spolehlivě pomůže. Tento lék, ale obsahuje kyselinu acetylsalicylovou, která způsobí u některých jedinců kombinaci jaterního poškození a nezánětlivé encefalopatie, doprovázené vznikem edému v mozku. Příznaky se projeví po pár dnech, kdy se dostaví zvracení, dezorientace, ztráta vědomí, dochází k výkyvům chování dítěte, dítě je apatické a po chvíli agresivní. Kvůli postižení jater, která tvrdnou, se tělo špatně zbavuje dusíkatých látek, což vede k hromadění amoniaku v těle a ten a jeho deriváty poškozují mozek. [1]

Onemocnění je v prvních chvílích snadno zaměnitelné, dochází k různě intenzivním otokům mozku, proto rychlá diagnostika a hospitalizace na jednotce intenzivní péče je na místě. Lékaři se snaží zachovat životní funkce dítěte. Důležitou prevencí je tedy nepodávat dětem do věku 18 let léky s obsahem kyseliny acetylsalicylové. Důležité je vyšetření matky v průběhu těhotenství, kvůli genetické predispozici. Dětem se doporučuje dávat léky jako je Paralen nebo Ibuprofen, které kyselinu acetylsalicylovou neobsahují. V dnešní době se ale s tímto onemocněním setkáváme už minimálně, a aby to takhle zůstalo, je nejdůležitější znalost rodičů o tomhle vzácném onemocnění. [1]

2 Četnost výskytu Reyova syndromu

Reyův syndrom můžeme považovat za velmi vážnou a nepříjemnou komplikaci nejčastěji chřipky typu B, vzácněji typu A. Lze tedy říct, že v období chřipek, ale i v období většího výskytu planých neštovic je nárůst Reyova syndromu pravděpodobný. Epidemická souvislost s užíváním léku obsahujícím kyselinu acetylsalicylovou byla prokázána ve Spojených státech amerických, a to v roce 1980, kde se jednalo o 555 případů. Postižena byla věková kategorie 5–15 let. Po zákazu salicylátů výskyt tohoto onemocnění ustal. [1,2]

Nyní se Reyův syndrom vyskytuje okolo 0,2–1,2 případů na milion dětí, které jsou mladší 18 let. Nejvyšší incidence byla zaznamenána u dětí předškolního věku, a to okolo 46 %, naopak nejnižší incidence pak u dětí nad 18 let, a to pod 1 %. Dospívající děti pak rozdělujeme do dvou kategorií. První je mezi 10.–14. rokem, kdy je výskyt okolo 27 %, a druhá kategorie, kam spadají děti ve věku 15–17 let a výskyt je 8 %. Lze tedy říct, že čím je dítě starší, tím je menší riziko rozvoje Reyova syndromu. Výhodou je, že onemocnění není nakažlivé. [1,2]

Úmrtnost se pak pohybuje kolem 40 %. Vše ale záleží na rychlé úvaze, že byl dítěti podán lék, který by mohl způsobit tento typ onemocnění. Syndrom se může ale rozvinout i po jiných lécích, než je populární Acylpyrin. Jsou to léky, které obsahují kyselinu valproovou, která bývá obsažena v lécích na epilepsii, dále některá antibiotika z řady tetracyklinů nebo Pivampicilin a v poslední řadě léky nesteroidní a zároveň protizánětlivé jako je Diklofenak. [1,2]

Nelze s jistotou říct, že by tyto léky přímo způsobovaly Reyův syndrom, některé mohou průběh už rozvinutého onemocnění zhoršit. U různých jedinců se může totiž jednat o vrozenou metabolickou vadu. V některých zemích jako je Velká Británie nebo Austrálie jsou menší zmínky o tomto syndromu, protože byl používán jako primární lék Acetaminofen neboli Paracetamol. Tento lék syndrom nezpůsobí, protože neobsahuje kyselinu acetylsalicylovou, jeho účinky jsou ale velmi podobné, dokonce dokáže ovlivnit emoce, jak kladné, tak záporné. [1,2]

Nyní se mortalita pohybuje okolo 20–30 % i méně, díky znalostem moderní medicíny a poskytnutí komplexní péče mladým pacientům. Nevýhodou je ale delší latentní doba před vypuknutím poměrně těžkých příznaků, které jsou rozhodující pro následující zdravotní stav jedince. [1,2]

3 Historie Reyova syndromu

Za objevitele a prvního lékaře, který popsal toto onemocnění, je považován australský patolog Ralph Douglas Kenneth Reye, ale nebyl jediný, kdo se v té době o tento syndrom zajímal. V roce 1951 se dr. Rey setkal s případem desetiměsíčního chlapce, který zemřel po 30hodinovém vyčerpávajícím zvracení. U chlapce provedl pitvu a zjistil nový typ poškození mozku a jater. V následujících letech jsou zmínky, že se podílel na výzkumu i další australský lékař R.Mc.D. Anderson, který ve své studii uvedl 20 dětí, jejichž klinické příznaky odpovídaly Reyově syndromu, který ale považovali za encefalitidu. Podobné údaje nacházíme i v životopisu dr. Reye, proto je tedy možné, že na výzkumu pracovali společně. Děti podle jejich studie trpěly horečkami, závratěmi, nevolnostmi později se objevovaly křeče, a nakonec ztráty vědomí. Problém byl, že nikdo přesně nevěděl, o jaké onemocnění se jedná a jak ho léčit. Všechny děti nakonec zemřely a pitva poté prokázala otoky mozku a steatózu jater bez zánětu. [3,4]

Syndrom dostal jméno po dr. Reyeovi a v roce 1963 se o něm začalo psát, poprvé v britském lékařském časopise *The Lancet*. Reyův syndrom byl spojen s Acylpyrinem až v roce 1980, který byl v těchto letech hojně používán na snížení horečky a bolesti při virových nebo bakteriálních onemocněních. Po 6 letech se varování, že Acylpyrin při horečnatém onemocnění způsobuje Reyův syndrom, dostalo na štítky lahví a krabičky s Acylpyrinem. Doktor Rey zemřel v roce 1977, kdy studie Reyova syndromu byla ještě na počátku. [4]

Další studie pak proběhla mezi roky 1963 a 1974 v městě Cincinnati. Zaznamenávány byly především zimní měsíce, kdy je výskyt chřipek, viróz a planých neštovic nejčastější. Do studie bylo zahrnuto 58 případů. Pouze u 6 dětí bylo předchozím onemocněním plané neštovice. U ostatních dětí se jednalo hlavně o chřipku typu B, se kterou se v zimě epidemicky setkáme nejčastěji. [5]

I v dalších letech se s tímto syndromem setkávali, ale četnost rozvoje syndromu klesala. Bylo prokázáno, že děti byly léčeny hlavně Acylpyrinem a u některých dětí se v anamnéze dokonce našlo nadměrné používání Acylpyrinu. Je tedy možné, že děti užívaly Acylpyrin i při běžných problémech. V roce 1974 je zaznamenán úspěch s výměnnou transfuzí krve, kterou dostaly děti s tímto syndromem, žádné dítě nezemřelo. [5]

Ve státě Colorado byly zaznamenány vzácné případy rozvoje Reyova syndromu, a to po chřipce typu A (H1N1). Celková četnost syndromu poté činila 2,5–4,3 případů na 100 000 nakažených H1N1. V letech 1975–1978 byla provedena retrospektivní analýza v Denveru

u hospitalizovaných pacientů, která neprokázala po prodělání chřipky A (H3N2) žádnou souvislost s Reyovým syndromem. Otázkou tedy zůstalo, jestli na rozvoj Reyova syndromu mají vliv jen konkrétní typy onemocnění. [6]

Právě tyto studie z USA vedly Úřad pro kontrolu potravin a léčiv k tomu, aby vydal varování před rutinním používáním Acylpyrinu. Byla publikována studie, ale před jejím dokončením nárůst Reyova syndromu prudce klesl, studie byla kritizována a měla nízkou účast. Nejspíš kvůli průkazu vrozených metabolických vad, které mohly vést také k rozvoji syndromu. Také se objevují spekulace o tom, že dříve bylo do Reyova syndromu zařazených více etiologií. Nicméně omezené užívání Acylpyrinu vedlo ke snížení výskytu Reyova syndromu, který v dnešní době skoro vymizel. [7]

Bylo popsáno i mnoho případů dětí, které užívaly léky s obsahem kyseliny acetylsalicylové, ale diagnóza Reyova syndromu byla zamítnuta a za příčinu smrti se označila toxicita salicylátů nebo encefalitida. [7]

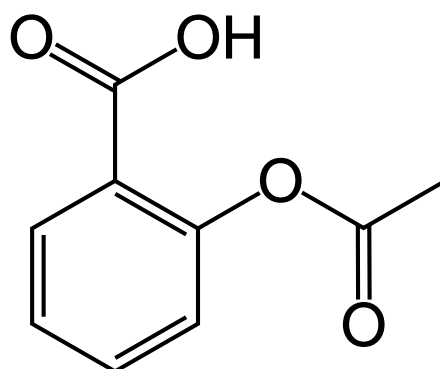
4 Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová ve formě léku je používána už více než 100 let. Historie je ovšem ještě delší. Již obyvatelé ve starověkém Egyptě, ale i třeba obyvatelé Jižní Afriky nebo Severní Ameriky proti zánětlivým stavům používali vrbovou kůru, která zároveň zmírňovala bolesti kloubů. Její hlavní léčivou složkou je salicin. Salicin je v těle metabolizován na saligenin, a ten je v játrech dále metabolizován na kyselinu salicylovou. Jediným rozdílem od Acylpyrinu jsou pak chybějící acetylové skupiny. [8]

Čistá kyselina acetylsalicylová byla připravena německým chemikem Felixem Hoffmannem za účelem pomoci svému nemocnému otci. Stalo se tak 10. srpna 1897 a v roce 1899, někdy se uvádí až rok 1900, byl tento vzorek uveden na trh jako Acylpyrin. Jestli se ovšem Felix Hofmann dá považovat s jistotou za objevitele Acylpyrinu, není jasné, protože se k tomu v roce 1949 hlásil i Hoffmannův kolega Arthur Eichengrün. Od roku 1904 se Acylpyrin začal průmyslově vyrábět na celém světě, nejdříve jako prášek, později jako tablety. Acylpyrin se stal velmi oblíbeným a populárním léčivem. V dnešní době se dá tento lék koupit i s přídavkem vitamínu C. [8,9]

4.1 Struktura a obecné vlastnosti

S kyselinou acetylsalicylovou se můžeme setkat v různých formách. Její sumární vzorec je $C_9H_8O_4$, molekulová hmotnost je tedy 180,16 g/mol. Přesnější název pak zahrnuje polohu, kde se nachází karboxylová skupina a to je 2-acetyloxybenzen-1-karboxylová kyselina. Také můžeme místo polohy 2 napsat, že se jedná o polohu ortho. Za normální teploty ji nacházíme ve formě bílého krystalického prášku, který je bez zápachu, rozpustný ve vodě a můžeme cítit mírně nahořklou chuť. Nahořklá chuť je způsobena kyselinou octovou, která je použita při přípravě. Stabilitu si udržuje v suchém prostředí, ve vlhku dochází k hydrolyze na kyselinu salicylovou a octovou. Její teplota tání a varu se pohybuje okolo 136–140 °C. Jedná se o středně silnou kyselinu s hustotou okolo 1,4 g/cm³. Strukturální vzorec kyseliny acetylsalicylové je uveden na obr. 1. [10,11]

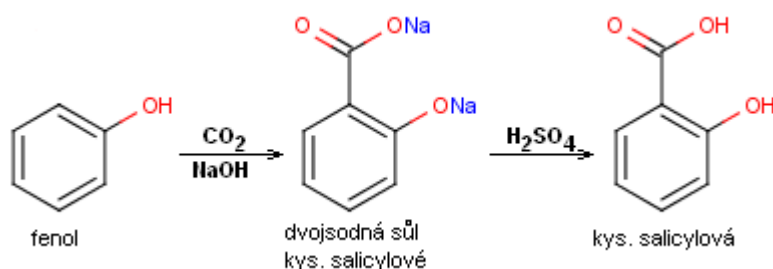


Obrázek 1 - Strukturální vzorec kyseliny acetylsalicylové [12]

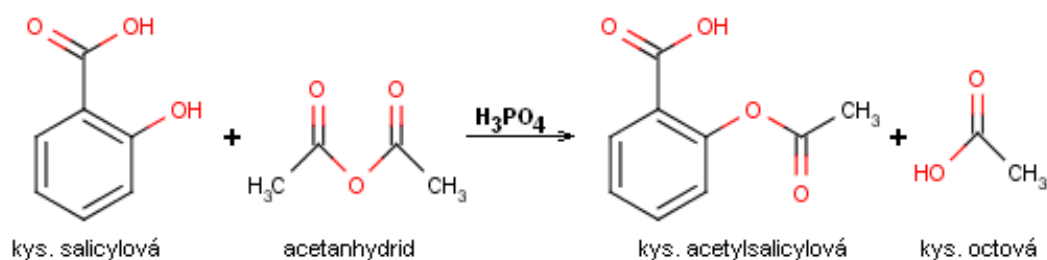
Kyselina acetylsalicylová je známá hlavně jako nesteroidní analgetikum, které působí proti bolesti hlavy, snižuje horečku, působí protizánětlivě a podává se perorálně. V praxi se setkáváme s názvy jako jsou Aspirin, Acylpyrin nebo Anopyrin. Jedná se o lék dostupný bez lékařského předpisu za poměrně nízkou cenu, ovšem jako každý lék má své nežádoucí účinky, a tím největším je v tomto případě Reyův syndrom. [8,11]

4.2 Příprava

Kyselina acetylsalicylová je připravovaná pomocí dvoustupňové syntézy. V první fázi dochází ke Kolbe-Schmittově reakci (obr. 2), která umožňuje získat kyselinu salicylovou s výtěžností 94–97 %, kde spolu reaguje fenol s oxidem uhličitým. Za přítomnosti nadbytku hydroxidu sodného vzniká dvojsodná sůl kyseliny salicylové. Volná kyselina se pak uvolní pomocí kyseliny sírové. Dále je kyselina salicylová zahřívána (nad 90 °C) s acetanhydridem kyseliny octové a za přídavku kyseliny fosforečné, která působí jako kyselý katalyzátor, vzniká kyselina acetylsalicylová (obr. 3). Místo katalyzátoru lze použít i rozpouštědla jako jsou například acyklické nebo chlorované uhlovodíky. Spolu se vznikem kyseliny acetylsalicylové vznikají i nečistoty ve formě jiných kyselin. [10,11]



Obrázek 2 - Kolbe-Schmittova příprava kyseliny salicylové [13]



Obrázek 3 - Acetylace kyseliny salicylové [14]

4.3 Účinky kyseliny acetylsalicylové

4.3.1 Pozitivní účinky

Kyselina acetylsalicylová je používána ve formě Acylpyrinu už řadu let, ale jako každý lék má své pro a proti. Patří mezi nesteroidní léky, které mají antipyretické účinky, což znamená, že dokážou snížit horečku, řazeny jsou ale mezi analgetika, protože dokážou pomoci od bolesti hlavy, svalů a kloubů. Zároveň je to lék zabraňující vzniku zánětu. V neposlední řadě inhibuje agregaci krevních destiček, která je vyvolaná epinefrinem nebo nízkými koncentracemi kolagenu, ale neinhibuje agregaci vyvolanou trombinem nebo naopak vysokými dávkami kolagenu. Jedná se konkrétně o druhou fázi agregace krevních destiček, ze kterých je zabráněno uvolňování ADP a také faktoru IV. Tím pádem je obvykle prodloužena doba krvácení, a to až dvojnásobně. U zdravého jedince se ale vše vrátí do normálu do 24 hodin. Jakékoliv dlouhodobé výkyvy by už mohly značit vážnější onemocnění. [10,11]

Většina analgetik, která mají také protizánětlivé účinky, je spojena se sníženou tvorbou prostaglandinů, což jsou látky, které mohou vyvolávat různé bolesti. Prostaglandiny mají schopnost zvyšovat citlivost receptorů pro bolest. Acylpyrin tedy inaktivuje cyklooxygenázu v cirkulujících trombocytech a můžeme o něm říct, že je silný vazokonstriktor. Toho se dá využít jako prevence vzniku infarktu myokardu, mrtvice nebo jiných krevních sraženin, které jsou životu nebezpečné. Aby působil jako antitrombotikum stačí menší dávka a to je 160 mg denně. Dlouhodobé užívání Acylpyrinu má kladné výsledky, nejen tedy, že zabraňuje vzniku krevních sraženin, ale podle nejnovějších studií dokáže snížit riziko různých druhů rakoviny jako je rakovina prsu, prostaty, jater, kůže, plic a tlustého střeva. [10,11]

4.3.2 Negativní účinky

Pokud se Acylpyrin používá ve vyšších dávkách, způsobuje spíše nežádoucí účinky. Mezi první následky patří poškození jater, kdy dojde ke zvýšení sérových aminotransferáz, objevit se může žloutenka až dysfunkce jater. Při dlouhodobém užívání se tedy u pacientů objevují zvýšené hladiny alaninaminotransferázy (ALT). Pokud jsou dávky vysoké a dlouhodobé, udává se asi 1,8–3,2 g denně, dochází k toxickému poškození jater spojené s příznaky, jako jsou nauzea, anorexie, bolesti břicha, encefalopatie až selhání jater. V krevním obraze se objevuje mírná eozinofilie. [10,11]

Jedná-li se ale o zdravého jedince a odhalí se včas, že Acylpyrin tělu neprospívá, většinou stačí tento lék dále nepoužívat anebo snížit jeho dávky a vzniklé nežádoucí účinky odezní. [10]

Doporučené není Acylpyrin používat v kombinaci s jinými léky, konkrétně například s Acetaminofenem, kde hrozí riziko analgetické nefropatie až rakovina ledvin či močového měchýře. Také je dobré vzít v úvahu, že se mohou vyskytnout vícenásobné účinky, které by mohly vést ke zhoršení srážlivosti, a tedy zvýšit riziko krvácení, hlavně u pacientů trpících hemofilií nebo s poškozením jater. Jako každý lék by se Acylpyrin neměl používat v kombinaci s alkoholem, kde se mohou objevit problémy v gastrointestinálním traktu. Velmi častá ve spojitosti s tímto lékem je otrava u dětí, kdy dojde k nevhodné vazodilataci. První pomoc je dostatek tekutin, aby bylo dosaženo velkoobjemové diurézy a tělo tak eliminovalo salicyláty, vhodné je i podání aktivního uhlí, které brání resorpci Acylpyrinu. [11,15]

Nejnebezpečnějším nežádoucím účinkem, který se objevuje velmi skrytě v první fázi, je Reyův syndrom. Jedná se o “neúmyslnou otravu” hlavně u menších dětí se snahou ulevit dítěti od primárních obtíží virózy, chřipky nebo třeba neštovic. Doporučené tedy je u febrilních pediatrických pacientů nepodávat léky s obsahem kyseliny acetylsalicylové, dokud není prokázána nepřítomnost tohoto onemocnění, nepokračovat ani s používáním Acylpyrinu, pokud se při léčených obtížích jako je například bolest hlavy, objeví horečka neznámé příčiny. Velká pozornost se musí věnovat dětem s Kawasakiho syndromem, který se může vyskytnout u dětí do 5 let (riziková skupina), kde se musí důkladně hlídat hladina salicylátů v séru, nastává velmi často brzká otrava. Při léčbě bývá podáván intravenózní imunoglobulin s Acylpyrinem nebo bez něj. Ale u 10–15 % dětí nastane rezistence na tuto léčbu. [16,17]

Zvláštní skupinou jsou dále astmatici, kteří vykazují zvýšenou citlivost na kyselinu acetylsalicylovou. Objevuje se kopřivka a jí podobné kožní vyrážky, angioneurotický edém, rýmy, dušnosti a hypotenze. [18]

Acylpyrin, konkrétně tedy kyselina acetylsalicylová, se dokáže vázat na proteiny, acetylovat mnoho proteinů, DNA a hormonů. Svůj vliv má i na samotné krevní destičky a hemoglobin. Acylpyrin by se měl dávat pouze orálně, při zasažení očí může vyvolat dráždivé svědění, proto se oči musí ihned vyplachovat proudem tekoucí vody. [10]

4.4 Obecné využití kyseliny acetylsalicylové v lékařství

Acylpyrin byl nejdříve využíván hlavně jako lék, který působil antipyreticky, později se objevily účinky analgetické, a v neposlední řadě účinky antitrombotické. V dnešní době je to ale všestranný lék používaný proti bolesti hlavy, kloubů, svalů, zubů, menstruačních bolestí, zároveň ke snížení horečky a na léčbu zánětů. Své místo našel i jako inhibitor enzymu COX (cyklooxygenáza), což umožnilo další využití v lékařství. Acylpyrin se využívá jako prevence vzniku kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění. Působí jako antikoagulant, čehož se využívá při léčbě preeklampsie, kolorektálního karcinomu, některých neurologických onemocnění jako je například Alzheimerova choroba. Nemůžeme ale říct, že by Acylpyrin působil u všech typů rakovin příznivě, ale podle nových studií Acylpyrin dokáže působit na endoteliální buňky, nádorové buňky, epiteliální buňky, destičky a imunitní buňky, proto dokáže ovlivnit růst nádoru nebo případný vznik metastáz. [16]

Doporučené není Acylpyrin užívat, pokud se u daného jedince vyskytuje nějaká alergie na látku, která je obsažena v tomto léčivu, nejčastěji na kyselinu acetylsalicylovou. Také se nesmí Acylpyrin kombinovat s léky na ředění krve jako je například Warfarin, ale i současné užívání některých léků jako jsou například různá diuretika, kortikosteroidy, léky na dnu (Probenecid), léky na srdce (Digoxin) nebo některé léky na léčbu epilepsie (Fenytoin) mohou ovlivňovat účinek léčby primárního onemocnění. Velmi často je kyselinou acetylsalicylovou zesílen účinek léčby u cukrovky, a naopak zeslaben účinek léků na močový měchýř. Dále není doporučeno užívání při výskytu vředové choroby, onemocnění jater, ledvin nebo například dny. [18]

Nové studie doporučují užívat Acylpyrin v těhotenství, který by měl zmírnit riziko vzniku preeklampsie, zároveň také zabránit vzniku sraženin tím, že krev bude méně lepkavá. Samozřejmě je to velmi individuální. Doporučené je užívat menší dávku asi okolo 100 mg denně, menší dávky nejsou účinné a větší zbytečně zatěžují tělo. Zahájení užívání Acylpyrinu

by mělo být co nejdříve, ukončení pak záleží na stavu těhotné ženy a rozhodnutí lékaře. V příbalovém letáku se ale uvádí nebrat Acylpyrin v posledních třech měsících gravidity a během kojení, protože kyselina acetylsalicylová přechází do mateřského mléka. Acylpyrin snižuje vznik preeklampsie asi o 10 %. [15,18]

4.4.1 Dávkování

Dospělý člověk při běžných obtížích užívá 1 až 2 tablety během 4–8 hodin. Rozestup je tedy minimálně 4 hodiny. Jedna tableta obsahuje 500 mg kyseliny acetylsalicylové a doprovodnými látkami jsou bramborový škrob a mastek. Tablety jsou kulaté s půlicí čarou a nápisem Acylpyrin, nemělo by tedy dojít k záměně s jinými léky. Děti do 16 let mohou užívat Acylpyrin pouze po domluvě s lékařem, aby se předešlo případnému vzniku Reyova syndromu. V případě, že lékař dovolí u dětí (nad 7 let) brát Acylpyrin, obvyklá dávka je ½ tablety 3krát denně. Acylpyrin by se neměl užívat déle jak 7 dní, pokud nezmizí horečka a bolesti je nutné poradit se s lékařem. Maximální dávka u dospělého člověka, při větších obtížích je 8 tablet denně, což odpovídá asi 4 g kyseliny acetylsalicylové. Při předávkování se objevují příznaky jako hučení v uších, bolest hlavy, závratě, zmatenost a při těžší otravě zvracení, nevolnosti až křeče. Objevit se mohou během užívání i nežádoucí účinky, mezi které patří pálení žáhy, bolesti břicha a nevolnost. [18]

V každém balení Acylpyrinu je příbalový leták, kde jsou uvedené všechny potřebné informace hlavně tedy dávkování, kdo smí a nesmí Acylpyrin užívat a nežádoucí účinky. Mezi vzácnými nežádoucími účinky uvedenými v příbalovém letáku je vždy varování o rozvinutí Reyova syndromu ve znění, například: „U dětí a dospívajících do 16 let s virovým onemocněním existuje možnost vzniku tzv. Reyova syndromu projevující se poruchami vědomí, křečemi a vysokými teplotami“. [18]

5 Reyův syndrom

5.1 Příčina

Reyův syndrom lze označit za tzv. dvoufázové onemocnění. V první fázi dítě onemocní chřipkou s postižením horních cest dýchacích, virózou, gastroenteritidou či planými neštovicemi. Tělo na tato onemocnění nejčastěji reaguje zvýšením tělesné teploty, bolestí hlavy, kloubů, svalů a nechutenstvím a tyto projevy vedou rodiče, aby dali svému dítěti lék, který mu uleví. [19,20]

Velmi známým lékem, proti těmto potížím je Acylpyrin. Tento lék je na trhu velmi dlouho, dostupný bez lékařského předpisu a patří k lékům méně nákladným. Objevuje se tedy často v domácnostech, a buď rodiče dají lék dítěti bez znalostí rizika rozvoje Reyova syndromu, anebo si starší děti, které se už o sebe starají samy, tento lék vezmou bez vědomí rodičů. Proto je důrazně doporučováno skladovat léky mimo dosah dětí. Reyův syndrom se může rozvinout i po jiných lécích, které se berou například na nevolnost (antiemetika), dále byl Reyův syndrom spojován s léky jako Acetaminofen, Warfarin, Zidovudin, Diklofenak a kyselina valproová s mefenamovou. Ovšem jedná se o velmi vzácné případy, kdy tyto léky spíše zhoršovaly už rozvinutý Reyův syndrom, výjimečně tento syndrom způsobily samy. Určitá souvislost s Reyovým syndromem byla zaznamenána i s insekticidy. Tyto látky pak maskují velmi dobře příčinu rozvoje Reyova syndromu. [19, 21]

Reyův syndrom je onemocnění, pro které může mít jedinec určitou predispozici. Příčiny rozvoje ale nejsou vždy jasné a rozvoj tohoto syndromu po podání léků, které obsahují salicyláty, je pouze jedna z možností. Někdy se toto onemocnění dostaví samo bez podávání léků, které rozvoj spouští. Jedná se ovšem o velmi vzácné případy. [19,20]

Pokud dojde k rozvoji tohoto onemocnění bez léků, které by tento syndrom navodily, a jedná se tedy pouze o určitou vrozenou predispozici, mluvíme o tzv. Reye-like poruše. Jedná se o vrozenou metabolickou poruchu, která se vyskytuje u dětí do 4 let. Je nezbytné ji diagnostikovat, nastavit léčbu a vyšetřit ostatní členy v rodině. [19,20,22]

5.2 Změny v klinickém obraze

Druhou fází tohoto onemocnění je samotný rozvoj Reyova syndromu, který se začíná objevovat po zotavení z primárního onemocnění. Mezi prvními příznaky asi 3 až 5 dní po onemocnění dítěte se objeví nevolnost spojená se zvracením, které nemusí ustávat. Mnohdy dochází k nepřetržitému zvracení i několik dní. To je pro dítě velmi vyčerpávající a dostavuje

se úbytek energie, apatie a ospalost. Po nějakém čase se dostávají další příznaky, které mění celkovou osobnost dítěte, z apatie se najednou dostaví podrážděnost až agresivita, dítě má velmi iracionální chování. To vše je způsobeno určitými změnami v mozku. Dochází konkrétně k edému astrocytů a ztrátě neuronů. Jedny z posledních se dostavujících příznaků už jsou velmi vážné a život ohrožující, jedná se především o dezorientaci, zmatenost, delirium, křeče až kóma. [20,21]

Reyův syndrom se velmi vzácně může rozvinout i u kojenců, kdy se objevují méně typické příznaky. Zvracení není tak časté, spíše se objevuje průjem, dále dýchací obtíže, mezi které řadíme hyperventilaci, apnoické epizody a vyskytnout se může i hypoglykémie. [20,21]

Hypoglykémie je sama o sobě velmi nebezpečná, a to v každém věku, kdy velmi nízké hodnoty ohrožují pacienta na životě. V takovém případě se doporučuje podávat 25% nebo 10% dextrózu a pomocí infuze udržovat dávku 1–1,5 ml/min, aby byla u pacienta dosažena hodnota 8–12 mg/kg/min a sérová glukóza se tedy držela v rozmezí 120–170 mg/dl. [21]

Reyův syndrom by tedy měl být ihned podezřelý u dětí, které právě prodělaly některé z uvedených onemocnění (onemocnění dýchacích cest, virová onemocnění, chřipka A, B, gastroenteritida, plané neštovice) a jako léčba jim byl indikován Acylpyrin nebo jiné léky obsahující salicyláty. [19,20]

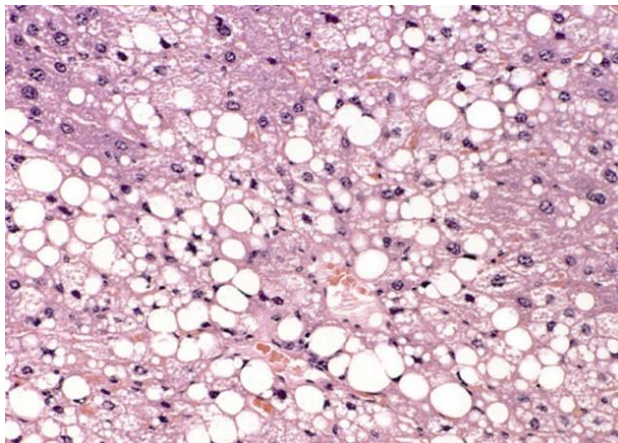
Jednotlivé příznaky se nemusí objevovat postupně. Proto je diagnostika tohoto onemocnění velmi složitá a často jednotlivé příznaky svedou lékaře k jiným onemocněním, která se vyskytují více. [23,24]

5.3 Diagnostika

U nemocného dítěte se provádí mnohá vyšetření, která poukazují na různé změny v těle, které nelze jednoznačně v prvních chvílích přiřadit tomuto syndromu. K základním vzorkům k vyšetření se odebírá krev a moč, velmi častá je lumbální punkce z páteřního kanálu, která se provádí kvůli případné meningitidě či encefalitidě, to znamená, že zjišťujeme přítomnost virů a bakterií. Lumbální punkce není doporučena v případě, pokud je pacient hemodynamicky nestabilní nebo má zvýšený nitrolební tlak. U nemocného dítěte bývají jako první objeveny degenerativní změny na játrech, přesněji se jedná o tukovou přestavbu jater neboli steatózu (viz obr. 4) a s tím spojená abnormální infiltrace hepatocytů, konkrétně triglyceridy. Steatóza kromě tukové přestavby způsobí zvětšení a zežloutnutí jater. Prováděna bývá tedy jaterní biopsie, která by měla vyloučit další patologické stavy. Hlavním důvodem, který vede k poškození jater,

by mohlo být selhání mitochondriálního metabolismu. Mitochondrie jsou součástí buněk, kterým dodávají energii a bez nich játra dobře nefungují. Pokud dojde k větším ztrátám energie, může to zapříčinit hromadění toxických látek v krvi, které mohou následně poškodit celé tělo. [19,20,25]

K tukové infiltraci může dojít i u jiných orgánů. Postižená může být slinivka břišní, slezina, ale i třeba myokard nebo renální tubuly, kde mohou později nastat problémy se shromažďováním a odvádím moče z těla ven. Velmi zvýšené jsou jaterní transaminázy, konkrétně ALT a aspartátaminotransferáza (AST). ALT je enzym, který je především marker pro jaterní onemocnění. AST se vyskytuje ve dvou izoformách – cytoplazmatická (AST1) a mitochondriální (AST2). Obecně se jedná o orgánově nespecifický enzym, za jeho katalytickou funkci odpovídají obě izoformy. Oba enzymy jak ALT, tak AST se podílejí na glukoneogenezi a používají se k diagnostice poškození jater. Žloutenka, která je typická pro poškození jater, se obvykle neobjevuje. [19,26,27]



Obrázek 4 - Steatóza jater [28]

Mezi základní vyšetření patří i vyšetření mozku (CT, magnetická rezonance), protože dítě vykazuje atypické chování (podrážděnost, neklid, dezorientace, výpadky paměti, apatie, spavost). Nález ukáže hromadění tekutin v mozkové tkáni (mozkový edém), kdy dochází k útlaku mozku, vlivem zvýšeného tlaku mozkových tekutin. [19,20,25]

Objevuje se i řada dalších nálezů, které mohou směřovat právě k diagnostice Reyova syndromu. Tyto příznaky je potřeba zvážit a určit jejich příčinu. Zahrnují poruchy metabolické, jako jsou poruchy cyklu močoviny, kdy se může objevovat větší množství amoniaku v krvi, což je nebezpečné hlavně pro mozek a s touto poruchou nastupují typické příznaky, kterými jsou

zmatenost, apatie, dezorientace až kóma. Dále se může jednat o poruchu metabolismu mastných kyselin, pro kterou je typické nadměrné ukládání mastných kyselin v těle. V takových případech může lékař provést kožní biopsii. Nedochází k rozkladu složitějších tuků na jednodušší a nerozložené tuky nemohou být využity jako sekundární zdroj energie při nedostatku glukózy. Může se jednat například o chybějící acyl koenzym A dehydrogenázy, zkráceně acyl-CoA dehydrogenázy. Tento enzym je velmi aktivní v játrech a je nezbytný pro štěpení tuků, konkrétně mastných kyselin se středním řetězcem. Pokud nejsou tuky štěpeny, nadměrně se kumulují v těle, nejčastěji v játrech a mozku. Mezi méně časté nálezy pak patří organická acidurie spojená s nedostatkem enzymu glutaryl-CoA dehydrogenázy, při kterém bývá snížený svalový tonus (tuhnutí svalů). [19,25]

Všechny tyto metabolické poruchy mohou být v určitých případech vrozené a potom se nejedná přímo o Reyův syndrom, který je navozený léky, ale pouze o tzv. Reye-like poruchu. V takových případech není pacient ohrožen přímo na životě, ale musí být nastavena doživotní léčba. [22]

Infekce centrálního nervového systému, zahrnující encefalitidu a meningitidu – tyto dvě choroby jsou si velmi podobné. Meningitida zahrnuje zánět tří membrán, které pokrývají míchu a mozek, encefalitida pak zahrnuje zánět celého mozku. Obě onemocnění mohou probíhat v akutní i chronické podobě a původcem mohou být viry nebo bakterie. Objevují se bolesti hlavy, u meningitidy je typické ztuhnutí šíje, zmatenost, otoky mozku až ztráta vědomí. U těchto onemocnění se často provádí analýza mozkomíšního moku, kdy může být narušena hematoencefalická bariéra, analýza může odhalit například sníženou hladinu glukózy. Právě tyto dvě choroby jsou nejčastěji mylně diagnostikovány u dětí s Reyovým syndromem. [20,23]

K dalším onemocněním, která bývají zaměňována s Reyovým syndromem, patří diabetes mellitus kvůli hypoglykémii objevující se nejčastěji u kojenců, dále předávkování návykovými látkami a s tím spojená otrava a v neposlední řadě jsou to úrazy hlavy a případné selhání ledvin a jater. Také je důležité vyloučit expozici toxickými chemikáliemi a rostlinami, které by mohly způsobovat encefalopatii a hepatocelulární poškození. [19,24,29]

5.4 Prognóza

Následná prognóza je závislá na určitých faktorech. Za prvé se jedná o pohotovost rodičů, kteří si co nejrychleji uvědomí, že příznaky právě probíhajícího onemocnění jsou zhoršené a objevují se další nestandardní. Za druhé je to včasná a správná diagnóza lékaře. Mnoho lékařů nemá zkušenosti s tímto vzácným onemocněním a často je onemocnění špatně diagnostikované

a časová prodleva ohrožuje život dítěte. V takových případech může dojít ke smrti během pár dní. Dítě je umístěno nejčastěji na jednotku intenzivní péče, kdy jsou sledovány jeho životní funkce. U dítěte hrozí poškození mozku s nevratnými změnami a další orgánová selhání. V závažnějších případech může dítě upadnout do kómatu a v průběhu léčby může dojít k poškození mozku, kdy může být dítě postiženo mentální retardací nebo motorickou či vizuální integrací. [24,30]

Pravděpodobnost, že dítě Reyův syndrom nepřežije, se odvíjí od jednotlivých faktorů:

- 1) Dítě je mladší 5 let.
- 2) Reyův syndrom má velmi rychlý rozvoj, dítě se nachází již ve 3. stádiu, když se dostává do nemocnice. Míra úmrtnosti v době přijetí pacienta podle stupně je okolo 18 %.
- 3) Centrální žilní tlak se dostává pod hodnotu 6 mm Hg.
- 4) Hladina amoniaku je vyšší než 45 $\mu\text{g/dl}$.
- 5) Glykémie se nachází pod hodnotou 60 mg/dl.
- 6) V počátečním stádiu dítě trpělo průjmy.
- 7) Hypoproteinémie, která nereaguje na FFP. [21]

Reyův syndrom jako takový lze obecně rozdělit do 5 stádií. Dítě má největší šanci na přežití ve stádiu 1 a 2. Většinou u dítěte nezůstanou trvalé následky a po zotavení žije plnohodnotný život. Pozdější stádia už jsou riziková, hlavně v případě, že se dítě teprve dostaví k lékaři. Riziko, že se u dítěte projeví trvalé následky, je poměrně vysoké a o tom, jestli dítě přežije, už rozhoduje jeho stav. V 5. stádiu je pravděpodobnost úmrtí až 90 %. Avšak s rychlou diagnostikou a podpůrnou terapií má dítě velké šance na úplné uzdravení. [21,24]

5.5 Léčba

Terapie se liší podle stavu jedince a vyžaduje vždy odbornou péči. Na Reyův syndrom neexistuje žádný test, který by diagnózu jednoznačně potvrdil. Děti s velmi mírným průběhem jsou většinou pečlivě pozorovány a s podpůrnou léčbou se brzy uzdraví. U závažnějších případů je dítě umístěno na jednotku intenzivní péče a jsou zajišťovány jeho životní funkce jako krevní tlak, množství elektrolytů a dýchání. Dítě je velmi často dehydratované a má snížené množství minerálů v těle, což je způsobeno nadměrným zvracením a hrozí rozvrat vnitřního prostředí. Intravenózně jsou mu dodávány tekutiny, minerály a glukóza. Pečlivě se musí sledovat intrakraniální hypertenze, která je snižována dodáváním léků, jako jsou Mannitol

a Dexamethason. Mannitol je lék, který se řadí mezi osmotická diuretika, která snižují intrakraniální tlak tím, že zvyšují vylučování vody z těla ven, a Dexamethason je lék glukokortikoidový, který má vliv především na různá revmatická onemocnění, alergie, plicní obstrukce a otok mozku. Dále mohou být podávána antibiotika, například Neomycin. Jedná se o antibiotikum, které se může podávat ve formě mastí, kde spolu s Bacitracinem tvoří mast zvanou Framykoin, nebo ve formě očních kapek, popřípadě orálně a používané je hlavně při zvýšené hladině cholesterolu v krvi a jako prevence jaterní encefalopatie. Při vysoké hladině amoniaku v krvi, což nastává díky poškození jater, musí být podpořeno jeho odstranění z krevního řečiště, čemuž napomáhá Laktulóza. Jedná se o disachrid, který se podává dětem jako prevence hyperamonémie, zároveň ale také působí na pohyb střev a má tedy účinky projímavé. K léčbě hyperamonémie je používán i benzoan sodný, který se používá v případě, že hladina amoniaku v krvi přesáhne hodnotu 500 µg/dl. Většinou je používán společně s dialýzou a kombinuje se s glycinem. Při léčbě pomocí benzoanu sodného je důležitý dostatečný příjem tekutin a není doporučováno benzoan kombinovat s jinými léky. [21,25,31]

Léčba je doplněna podáváním vitamínu K, který je nezbytný pro krevní srážení. Může se vyskytnout krvácení kvůli abnormalitám v játrech, k dispozici by měly být nachystány i krevní destičky a plazma. Pokud jedinec trpí zvýšenou teplotou je doporučeno použití tzv. chladící přikrývky, která má za úkol zajistit vnitřní teplotu dítěte na bezpečné úrovni. Pokud se objeví dýchací potíže, je možné dítě připojit na plicní ventilaci, která mu usnadní dýchání a zároveň bude dostatečně okysličen mozek. [20,32]

V prvním případě je tedy nutné zajistit, aby se zmenšil otok v mozku. Poté se většinou začnou do normálního stavu vracet i ostatní funkce v těle. Což je řádově v pár dnech, ovšem, než bude dítě úplně zdravé a schopné opustit nemocnici, může to trvat i několik týdnů. [20]

5.6 Následky po prodělání Reyova syndromu

I když dnešní medicína dokáže „zázraky“, v určitých případech u dítěte přetrvávají po prodělání Reyova syndromu trvalé následky. Většinou vzniknou následkem otoku mozku, který není včas odstraněn a dojde k poškození důležitých center v mozku. Mohou nastat poruchy paměti, zhoršená pozornost, jazykové a řečové poruchy. Ztráta nezbytně důležitých smyslů jako jsou sluch a zrak. To vše ovlivňuje správný rozvoj dítěte. Dále to mohou být problémy se správným držením těla a celkovou koordinací těla. V neposlední řadě se jedná o poruchy s polykáním a každodenní úkoly, které se najednou stanou problémem s jejich vykonáním

(oblékání, používání toalety). Následky jsou velmi vzácné, ale pokud nastanou, je u dítěte vypracován individuální plán péče, který bude pomáhat řešit jeho problémy. [25]

5.7 Komplikace Reyova syndromu

Během Reyova syndromu se mohou vyskytnout určité komplikace, které mohou náhle zhoršit dosavadní stav pacienta. Organismus pacienta je velmi zatížený a oslabený, a proto se mohou objevit následující komplikace. Jedná se především o akutní stavy, jako jsou akutní respirační selhání, akutní selhání ledvin nebo akutní infarkt myokardu. Dále se může objevit pankreatitida, aspirační pneumonie, gastrointestinální krvácení, SIADH a v nejhorších případech sepse, která často vede ke smrti pacienta. [21]

5.8 Prevence

Jedinou prevencí, která existuje, je omezit léky s obsahem salicylátů u dětí. Hlavně ty léky, které obsahují konkrétně kyselinu acetylsalicylovou, která se nachází především v Acylpyrinu, ale i v jiných lécích a přípravcích. Děti do určitého věku by neměly užívat ani přípravky, které obsahují salicylátové soli. Ty jsou obsaženy v různých gelech a zubních pastách, například na ústní vředy. [19,20,22]

Je tedy nezbytné poradit se s obvodním lékařem o lécích, které dítě bere a upozorňovat lékaře na problémy, které se u dítěte vyskytují. Velmi často i banální příznaky naznačují, že dítě trpí vážnou chorobou. Je také dobré znát dědičné choroby, které se vyskytují v rodině. Pokud jsou u dítěte shledány nestandardní příznaky, které doprovází například chřipku, je dobré přečíst si příbalový leták a zjistit nežádoucí účinky, mezi kterými je i upozornění na Reyův syndrom. [19,20]

Rodiče ale mohou svému dítěti pomoci tím, že udělají kompletní seznam příznaků, kterých si všimli u nemocného dítěte, popřípadě zaznamenat, kdy se jaký příznak zhoršuje, například po jídle nebo konkrétních lécích. Další seznam, který by měl rodič udělat je seznam všech léků, které dítě užívá od veškerých vitamínů, doplňků stravy až po léky na předpis. Nejlepší je vzít k lékaři přímo originální krabičky a lahvičky. Poté je možnost obrátit se na různé instituce, které se zabývají konkrétně Reyovým syndromem. Tyto instituce poskytují veškeré informace, jak pro lékaře, tak rodinám, ve kterých se tento syndrom objevil. [20,33]

5.8.1 Vybrané léky obsahující kyselinu acetylsalicylovou

Stacyl

Dalším známým lékem, který obsahuje kyselinu acetylsalicylovou je Stacyl. Jedná se o léčivo, které je pacientům předepisováno jako prevence vzniku krevních sraženin. Jeho hlavní úkol je antikoagulační a měl by tedy zabránit infarktu myokardu nebo mozkové mrtvici. Tento lék se ovšem nepoužívá jako léčivo při akutních stavech, slouží pouze jako prevence a je na lékařský předpis. Denní dávka by neměla překračovat 300 mg. Většinou se předepisuje lidem staršího věku, u dětí není častý, riziko rozvinutí Reyova syndromu tu ale je. Dalším podobným léčivem je Manoass, Carsaxa nebo Vasopirin. [34]

Migralgin

Lék používaný k tlumení střední až silné tenzní bolesti hlavy. Tento přípravek mohou užívat děti od 12 let. Jedná se o kombinaci kyseliny acetylsalicylové, paracetamolu a kofeinu. Denní maximální dávka odpovídá množství 1500 mg kyseliny acetylsalicylové. Podobným léčivem je například Excedrinil nebo Thomapyrin. [34]

Godasal

Godasal je univerzální lék používaný na bolesti hlavy o různé intenzitě, bolesti kloubů, zubů, svalů, menstruační bolesti, předepisovaný k léčbě chřipek a lehčích forem artritid. Zde je důrazný zákaz podávání tohoto léku dětem do 16 let v průběhu horečnatého onemocnění. Denní dávka by neměla překročit 4 g kyseliny acetylsalicylové. Tablety mají výraznou citrónovou vůni. [34]

Trinomia

Tento typ léčiva zahrnuje 3 léčivé látky – kyselinu acetylsalicylovou, ramipril, atorvastatin. Jedná se o léčivou kombinaci, která předchází kardiovaskulárním příhodám u pacientů, u kterých už nějaká příhoda byla prodělána. Kyselina acetylsalicylová působí antikoagulačně a brání vzniku trombu, ramipril patří mezi ACE inhibitory a atorvastatin upravuje hladinu lipidů a cholesterolu v krvi. Tento přípravek nesmí lidé s alergií na arašídy. [34]

Betapres

Lék obsahuje dvě složky, spolu s kyselinou acetylsalicylovou ještě bisoprolol-fumarát. Lék je řazen mezi tzv. beta-blokátory, kdy dokáže ovlivňovat určité nervové impulsy, konkrétně srdce a to tak, že snižuje krevní tlak. Díky kyselině acetylsalicylové zároveň brání vzniku

krevních sraženin. Velmi obezřetní musí být pacienti léčení s poruchami jater a ledvin. Dětem se tento lék obvykle nepodává. Účinnou dávku stanovuje lékař sám. [34]

Většina těchto vybraných léků se dětem minimálně do 12 let nepodává. Rozvinutí Reyova syndromu, ale může nastat i během dospívání a vzácně u dospělých jedinců. [34]

5.8.2 Léky bez kyseliny acetylsalicylové – prevence Reyova syndromu

Mezi běžná léčiva, která neobsahují kyselinu acetylsalicylovou, ale zároveň mají stejné účinky, patří především Paralen a Ibalgin. Hlavní léčivou složkou Paralenu je paracetamol. Tento typ léků je vhodný při chřipce, kdy dochází ke zvyšování teploty těla, bolestem hlavy, svalů a kloubů. Zároveň se jedná o lék, který nedráždí žaludeční sliznici na rozdíl od Ibalginu. Jedná se tedy o skvělou alternativu u lidí a dětí, které jsou alergické na kyselinu acetylsalicylovou. Paralen je doporučován dětem až od 6 let. [35,36]

Ibalgin má proti Paralenu zase jiné výhody. Jedná se o lék protizánětlivý, který zabraňuje tvorbě prostaglandinů a ty jsou zodpovědné za vzniklou bolest. Působí na poškozené či zhmožděné měkké tkáně, snižuje tvorbu zánětů a horečku. Kromě toho působí na běžné obtíže, jakými jsou bolest hlavy, kloubů, svalů, zubů a menstruační bolesti. Ibalgin se vyskytuje v různých formách (tablety, sirupy, krémy). Krémy působí především na pohybový aparát. Uzpůsoben je i pro malé děti ve formě ibalginu-baby. Podle intenzity bolestí si lze vybrat i množství léčivé složky, kterou Ibalgin obsahuje. Klasickou formu Ibalginu mohou děti od 12 let. Ibalgin by ovšem neměly užívat děti, které se lečí na astma, trpí onemocněním ledvin nebo jater. V každém případě by si rodiče měli vždy přečíst příbalové informace a být tak informováni o všech možných rizicích, které se mohou s užíváním konkrétního léku dostavit. Dalšími léky pak mohou být například Valetol, Nalgesin nebo Ataralgin. Většina těchto léků je pro děti věkově a váhově omezena. Vhodné je tedy poradit se s pediatrem. [36]

U dětí mladších jeden rok by se horečka neměla léčit bez předchozí konzultace a vyšetření lékaře. Také by se horečka (zvýšená teplota), měla pokusit zmírnit prvně bez léků, dítě zbytečně neoblékat do teplých svetrů, dávat jim dostatek tekutin a větrat. V případě, že horečka přesahuje 38 °C, podat dítěti tlumící lék a dítě nadále sledovat. Pokud na dítěti shledáme známky otravy (případně se rozvine alergie) po podání léků, je vhodné obrátit se na lékaře nebo Toxikologické informační středisko (TIS), které řeší především otravy různého druhu u dětí. [33]

Toxikologické informační středisko

Toxikologické informační středisko vzniklo koncem 50. let 20. století ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze jako první v Evropě. Oficiální založení připadlo na rok 1962. Sloužilo především pro akutní či chronické profesní otravy, intoxikace rostlinami a léky. Později bylo toto středisko rozšířeno s rozvojem chemického a farmaceutického průmyslu. Bylo potřeba pracoviště, které bude sloužit ke shromažďování informací o nových lécích, které se objevují na trhu. Koncem 50. let profesor MUDr. Karel Rejsek začal s vypracováváním první kartotéky, která obsahovala informace, zejména princip působení a toxicitu nejčastěji používaných chemických látek. V následujícím období se Toxikologická informační střediska začala zřizovat po celém světě. V dnešní době je TIS podporováno mnoha institucemi. [33]

TIS v prvopočátku poskytovalo informace pouze zdravotníkům, po sametové revoluci nastala změna, kdy informace mohl dostat každý občan, který o ně požádal. Telefonní čísla se ocitla na prvních stranách telefonních seznamů s nouzovými linkami, což umožnilo včasnou pomoc a větší naději k záchraně postiženého. V dnešní době jsou střediska velmi využívaná, dotazy laiků převažují nad lékařskými konzultacemi. Na tuto linku se dá dovolat od 7:30 do 16 hodin. Nepřetržitý provoz pak zajišťuje vždy alespoň jeden lékař. Konzultace jsou nahrávány pro případné ověření správnosti. Zahrnují otázky typu: Kdo je postižený (dítě/dospělí), o jakou látku se jedná, jaké množství, jaké má příznaky, kdy došlo k intoxikaci? [33]

6 Otrava léky u dětí

Jednou z věcí, kterými se zabývá TIS, jsou právě otravy dětí, které jsou způsobeny léky. Na prvním místě je velmi důležité zjistit, kolik tablet si dítě vzalo a o jak nebezpečný lék se jedná. Je možné, že dítě pouze ochutnalo víčko nebo obal od léků, v takovém případě jsou obavy zbytečné a není potřeba vyvolávat paniku. Pokud ale dítě léky pozřelo, je nutné odhadnout dobu, kdy mohlo k intoxikaci dojít a neprodleně informovat dětského lékaře nebo přímo Toxikologické informační středisko. Toxikolog se zeptá na různé otázky, mezi kterými bude i váha dítěte, která je nezbytná k určení toxicity pro organismus. U dítěte se v žádném případě nesmí vyvolávat zvracení, mohlo by dojít ke zhoršení stavu. Mezi první pomoc patří podat dítěti aktivní černé uhlí, které je doporučeno mít doma jako prevenci. Aktivní černé uhlí zamezí rozvoji působení léků a zmírní tak následky otravy. Není ale účinné v případě otrav alkoholem, kyselinami/zásadami, organickými rozpouštědly, kovy nebo anorganickými solemi. Pokud se u dítěte už rozvinou známky otravy, je důležité zachovat životní funkce a v případě, že dojde ke zvracení zajistit, aby dítě zvratky nevdechlo a počkat na záchrannou službu. [33,37]

Aktivní černé neboli živočišné uhlí je univerzální lék, který slouží k detoxikaci organismu. Lék je využíván hlavně k průjmovým onemocněním, kdy na sebe dokáže navázat škodlivé látky a odvést je z těla ven, proto je živočišné uhlí využíváno při akutní intoxikaci, kdy brání vstřebávání léku v těle. Doporučuje se i v případech, kdy je podezření na Reyův syndrom a je potřeba zabránit působení kyseliny acetylsalicylové na organismus. Je velmi důležité aplikovat živočišné uhlí co nejdříve, nejlépe během první hodiny, kdy správné dávkování by mělo být 10–40krát vyšší, než je „toxická“ látka, to by v přepočtu znamenalo zhruba 0,5 až 1 g/kg tělesné hmotnosti dítěte. U léků, které mají postupné uvolňování, případně přetrvávají delší dobu v žaludku, je vhodné živočišné uhlí aplikovat častěji (asi po 6 hodinách). O přesném dávkování by ale mělo rozhodnout toxikologické centrum. [37,38]

Toxikologické informační středisko se zabývá i jinými otravami než pouze léky. Řeší obecně akutní stavy otrav, zejména u dětí. Jedná se o otravy alkoholem a methyl-alkoholem. Dále jsou to toxické látky jako prací prostředky, čisticí prostředky, různá ředidla nebo třeba benzín, který bývá často přelítý v plastových lahvích a uchovaný v garáži. V neposlední řadě jsou to otravy toxickými houbami, rostlinami nebo uštknutí jedovatými hady. TIS poskytne první pomoc po telefonu a zamezí tak vzniku horšího průběhu otravy. Často rodiče dítěte nebo jiné osoby uklidní, že se nejedná až o tak vážný stav. Čím se ale TIS už nezabývá, jsou nežádoucí účinky, které mohou nastat nejčastěji po požití léků. [33]

6.1 Nežádoucí účinky léků u dětí

Vždy je nezbytně důležité znát jednotlivé léky do detailu, znát jejich míru toxicity, to znamená, v jakém množství už jsou spíše pro dětský organismus nebezpečné než léčivé. U dětí se v určitých případech mohou vyskytovat nežádoucí účinky jiné než u dospělých a specificky pak reagují na léky novorozenci. U novorozenců se musí striktně dodržovat přesné dávkování, jsou na léky velmi citliví, velmi brzy se rozvíjí toxicita. Mezi nežádoucí účinky pak patří i rozvoj jednotlivých syndromů, které jsou sice vzácné, ale riziko jejich rozvinutí tu je. Do této kategorie je řazen Reyův syndrom společně s Gray syndromem. Poté jsou to patologické stavy jako poruchy růstu kostí a zubů, poruchy tělesného růstu a psychiatrické problémy. [33,39,40]

Při předepisování léků by se měl lékař zaměřit, jestli u dítěte fungují správně renální tubuly a díky tomu bude léčivo v těle snadno eliminováno. U dětí do 6. měsíce je nedostatečně vyvinutá glomerulární filtrace (GF), teprve kolem prvního roku dosahuje 90 % dospělé GF. Tubulární sekrece také není úplná do prvního roku života. Teprve od 24. měsíce lze hodnoty dítěte srovnávat s dospělým jedincem a do této doby se musí u dítěte předpokládat možná kumulace léčiv a aktivních metabolitů. Gastrointestinální trakt u malých dětí funguje také odlišně. U dětí do 7 let je prodloužené vyprazdňování žaludku, a naopak zpomalená peristaltika. Odlišné pH v žaludku je u novorozenců, většinou bývá nad 4, což má právě vliv na absorpci léků. Pokud je tedy lék podán perorálně, je nutné počítat s delší dobou nástupu účinku, proto se léky dětem podávají převážně pomocí čípků. U malých dětí se objevují ale i další faktory, se kterými je důležité počítat. Jedná se například o jiné množství tukové a svalové tkáně a s tím spojené jiné množství celkové vody v těle. Poté je u dětí odlišná funkce enzymů, nejdříve jsou enzymy nezralé a je prodloužen poločas eliminace léčiva a od prvního zhruba do šestého roku dítěte je enzymová aktivita vyšší. Díky tomu bývá zvýšená kreatininová clearance, která se upravuje na hodnoty dospělého člověka během dospívání dětí. [40]

Je tedy nezbytné počítat s tím, že děti mají pozměněný metabolismus, který je v určitých ohledech na léky odolnější, jako například paracetamol, naopak některé léky i v menších dávkách působí na dětský organismus jako jed. [40]

Mezi první znaky, že se u dítěte rozvíjí nežádoucí účinky na konkrétní lék, patří změny na kůži a trávicí obtíže (zvracení, průjem). Velmi často se nežádoucí účinky objevují u antibiotik. Kožní problémy jsou nejspíš způsobeny interakcí lék-virus. Nejčastější antibiotikum, na které děti reagují nežádoucími účinky, je Amoxicilin, Penicil a Vankomycin. Pokud byly u dítěte zaznamenány nežádoucí účinky, obvykle se tento lék už dítěti dále nepředepisuje a nežádoucí účinky vymizí. Neznačená to, ale že by se měly nežádoucí účinky

přehlížet. Horší případy nastávají tehdy, pokud nežádoucím účinkem léku je rozvoj syndromu či patologického stavu. [41]

Ze syndromů se jedná tedy o již zmiňovaný Reyův syndrom, který je specifický hlavně pro dětský věk a s ním spojený Acylpyrin, podaný během horečnatého onemocnění. Reyův syndrom v dnešní době takřka vymizel, jelikož se dětem Acylpyrin nepodává již z preventivních důvodů. Dalším syndromem je Gray syndrom, se kterým je zase spojené užívání širokospektrálního antibiotika Chloramfenikolu, opět se v dnešní době již tento syndrom skoro nevyskytuje. [39]

6.1.1 Ostatní nežádoucí účinky léků

Jednou z možností je hepatotoxicita, která se může objevovat u dětí, které jsou léčeny skupinou léků zvaných antikonvulziva. Jedná se o skupinu léků, které léčí epileptické záchvaty (křeče). Antikonvulziva se mohou podávat i na regulaci křečových záchvatů, které se mohou objevit v pozdějším stádiu Reyova syndromu. Dále například kortikosteroidy by přicházely v úvahu k tlumení zvýšeného intrakraniálního tlaku, ale v případě Reyova syndromu u dětí není prokázán příznivý účinek a nejsou tedy doporučovány. Obecně lze říct, že každý lék, který je dítěti podán, s sebou nese určitá rizika, že se u dítěte rozvine některý z nežádoucích účinků nebo může být dítě jednoduše alergické na některou složku léčiva. Většinou se na to nepříjde dříve, než je dítěti konkrétní lék podán. Proto je důležité při první dávce nového léku, které je dítěti podáno, být velmi obezřetní. [33,42]

Existuje i určitá pravděpodobnost, že se Reyův syndrom může rozvinout po očkování živými virovými vakcínami s následným užíváním léků s obsahem kyseliny acetylsalicylové. Jedná se ale o velmi vzácné nežádoucí účinky očkování. Z těchto důvodů není tedy doporučováno u dětí, které jsou léčeny kyselinou acetylsalicylovou očkování proti chřipce. [43]

7 Život po Reyově syndromu

Jedním z problémů Reyova syndromu, proč nelze rychle a přesně stanovit diagnózu, jsou příznaky. Ty nás sice upozorňují, že není dítě v pořádku, ale zároveň vedou lékaře hledat jinou příčinu onemocnění, než je toxicita kyseliny acetylsalicylové. Jsou totiž typické pro jiná onemocnění, se kterými se běžně setkáváme (nejčastěji meningitida). Tento syndrom je život ohrožující, a to kvůli rychlému otoku mozku a metabolické poruše jater. Je známo několik případů, že se dítě uzdravilo bez jakýchkoliv následků. V takových případech, byla diagnóza Reyova syndromu zjištěna ve stádiu 1 nebo 2, kdy je velká pravděpodobnost na úplné zotavení. V případě, že se dítě dostane k lékaři pozdě, popřípadě se dlouho nemůže přijít na diagnózu, je dítě ohroženo na životě a prioritou je zachovat jeho životní funkce. Dítě u tohoto syndromu bývá často vystaveno otoku mozku a velkému množství amoniaku v těle, který je pro lidský organismus toxický. Existuje tedy pravděpodobnost, že dítě bude trpět trvalými následky. [44]

Jiný případ nastává tehdy, kdy se nejedná přímo o Reyův syndrom, ale o Reye-like poruchu, která již byla zmiňována. Reye-like porucha není vyvolaná toxicitou salicylátů, ale jedná se o některé z dědičných onemocnění, na které je sice nezbytné přijít včas, ale „nezáleží“ tolik na rychlosti diagnostiky, jako u Reyova syndromu, protože tento stav je nadále neměnný. Jedná se o jednotlivé metabolické poruchy, kdy nejčastější je deficit acyl-CoA dehydrogenázy (se středním nebo dlouhým řetězcem), který jedince doprovází celý život již od narození. Ve srovnání s Reyeho syndromem tyto poruchy tolik neohrožují jedince na životě, ale je nezbytné tomu přizpůsobit životní styl. [45]

Kritéria, která nasvědčují, že se jedná spíše o některou z metabolických poruch:

- 1) dítě neprodělalo žádné virové onemocnění,
- 2) žádná intoxikace Acylpyrinem,
- 3) rodinná anamnéza MCADD, VLCADD,
- 4) dysfunkce jater, neurologické abnormality [45]

7.1 Deficit MCADD

Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem se tedy objevuje jak u Reyova syndromu (jako získaný), tak u Reye-like poruchy (jako vrozený). Tento deficit se označuje zkratkou MCADD a konkrétně se jedná o poruchu beta-oxidace mastných kyselin. Jedná se o některý enzym, který štěpí tuky a zajišťuje tedy pro tělo zdroj energie. Nástup MCADD začne být zřetelný při delším hladovění, případně při situacích, kdy tělo vyžaduje větší energii, jako je stres nebo horečka. A v takových případech si tělo bere energii

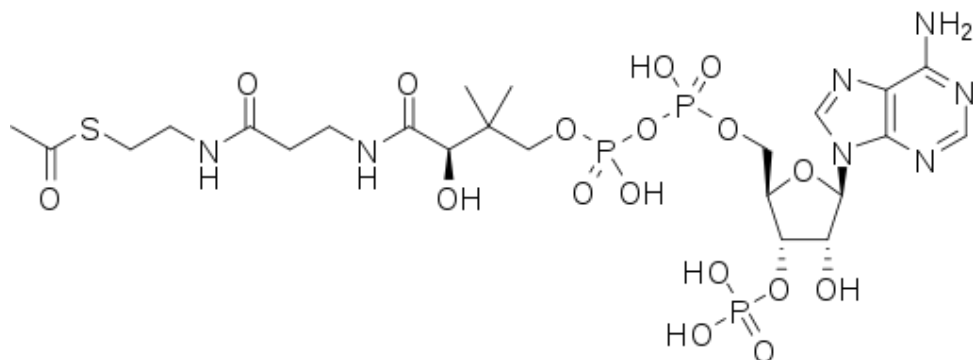
z metabolismu tuků. Což by tak bylo za fyziologických okolností, ale při deficitu MCADD se hromadí mastné kyseliny a s nimi i toxické deriváty. Důvodem je porucha v některém z mitochondriálních enzymů, které jsou nezbytné pro beta-oxidaci mastných kyselin. [46,47]

Důsledkem chybění enzymu je zvracení, průjem a hypoglykemie, které jsou typické pro rozvíjející se Reyův syndrom. Tento deficit je autozomálně recesivně dědičný, proto je součástí screeningu těhotných žen. Pokud screening ukáže zvýšenou hladinu C8, což je používaná zkratka pro zvýšený oktanoyl-karnitin v těle, dítě bude nejspíš trpět tímto deficitem. Vyšetření je nutné víckrát zopakovat. V případě, že je diagnóza potvrzena jistě, začíná se s léčbou velmi brzo, což umožní dítěti život bez větších obtíží. Léčba spočívá v držení diety, strava je upravena tak, aby obsahovala více sacharidů a škrobů, a naopak méně tuků. Velmi důležité je pravidelné jídlo (nesmí se žádné vynechat), a to i v noci, zejména u dětí. U dětí se může jako podpůrná terapie podávat karnitin, hlavně pokud dítě onemocní. Tento typ terapie bude tedy platit i po prodělání Reyova syndromu, kde dochází až ke steatóze jater. [47]

Pokud se MCADD neléčí mohou se objevit určité komplikace, které zahrnují záchvaty, problémy s játry, dýchací problémy, poškození mozku až kóma. [47]

7.2 Deficit VLCADD

Zkratkou VLCADD je označován deficit acyl koenzymu A dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem. Opět se může jednat jak o příznak Reyova syndromu, tak Reye-like poruchy. Jedná se o poruchu oxidace mastných kyselin, kdy chybí správný enzym, který štěpí mastné kyseliny s velmi dlouhými řetězci. Příznaky se projevují do pár dní po narození. Dítě trpí silnou hypoglykemií a letargií. Mohou se objevit i vysoké hladiny amoniaku v krvi. Kojenci mohou být vystaveni riziku kardiomyopatie, která je ale spíše vzácná. Hypoglykemie s věkem odchází, kolem 6. roku již bývá neobvyklá. Výjimečně se může deficit VLCADD projevit během dospívání. Strukturní vzorec acetyl koenzymu A je uveden na obrázku 5. [48]



Obrázek 5 - Acetyl koenzym A [49]

7.3 Další z možných metabolických poruch

Existuje řada dalších geneticky podmíněných metabolických poruch, které mohou simulovat Reyův syndrom nebo mohou být zařazeny do Reye-like poruch. V dnešní době se provádí novorozenecký screening na mnoho z uvedených metabolických poruch. A teprve po vyloučení těchto metabolických poruch mohou lékaři mluvit o „pravém syndromu Reye“. [45]

7.3.1 Metabolismus lipidů

Do poruch β -oxidačního metabolismu lze zařadit kromě již zmiňovaných MCADD a VLCADD také poruchu zvanou LCHAD. Jedná se o nedostatek 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem. Diagnóza LCHAD připomíná Reyův syndrom, typickým odlišením je ale světloplachost, která u Reyova syndromu není popsána. Další poruchou může být i nedostatek mitochondriálních trifunkčních proteinů. [50]

Jinou skupinou jsou poruchy karnitinového cyklu, kam patří například nedostatek karnitin-acylkarnitin translokázy. Příznaky této poruchy lze shrnout jako hypoketotická hypoglykémie, kdy jedinci jsou ohroženi nervovým poškozením, selháním jater a kómatem s následnou smrtí. Popřípadě se může dále jednat o primární nebo systémový nedostatek karnitinu, případně může chybět transportér pro karnitin. [51]

7.3.2 Metabolismus aminokyselin s rozvětveným řetězcem

Mezi aminokyseliny s rozvětveným řetězcem patří například leucin, isoleucin nebo valin. Do poruch aminokyselin lze řadit například nedostatek 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-lyázy. Při tomto onemocnění tělo nedokáže zpracovat určitou část aminokyselin, konkrétně leucin, a navíc porucha brání produkci ketolátů, které jsou důležité pro tělo při hladovění. Tento stav je opět velmi podobný syndromu Reye, příznaky zahrnují určité epizody zvracení,

průjem, dehydrataci, velmi silnou únavu, hypoglykémii a metabolickou acidózu. Tyto stavy jsou většinou vyvolány stresem nebo hladověním. Obdobným případem je isovalerová acidémie. [52]

Velmi podobná porucha je tzv. nemoc javorového sirupu (MSUD). MSUD je opět porucha, kdy tělo nedokáže zpracovávat aminokyseliny, v tomto případě kromě leucinu je to i isoleucin a valin. Tyto aminokyseliny se v těle hromadí a ve velké koncentraci jsou pro tělo toxické. Toto onemocnění bývá plošně testované pomocí novorozeneckého screeningu asi v 5 dnech dítěte, kdy se mu z patičky odebere pár kapek krve. U dětí, které trpí touto poruchou je pak charakteristickým příznakem sladce vonící moč a pot, ztráta chuti k jídlu a ubývání na váze. Čas od času se u těchto dětí může objevit i tzv. metabolická krize, pro kterou je typické zvracení, únava a dýchací obtíže. Jedna z možností léčby je transplantace jater. Neschopnost štěpit pouze aminokyselinu isoleucin pak popisuje porucha nedostatku beta-ketothiolázy. [53]

7.3.3 Metabolismus sacharidů

Do této kategorie lze zařadit dědičnou nesnášenlivost fruktózy, což je cukr nacházející se především v ovoci. Při požití tohoto cukru u jedinců s touto intolerancí lze pozorovat hypoglykémii, nevolnost, bolesti břicha, průjem až poškození jater a ledvin. Dále sem patří nedostatek fruktózy-1,6-bifosfátu, kdy při této poruše tělo nedokáže správně vytvářet glukózu. Pokud tato porucha není léčena dostávají se příznaky, kterými jsou hypoglykémie, metabolická acidóza, hyperventilace a ketóza. Podobnými poruchami pak mohou být ještě porucha skladování glykogenu nebo nedostatek glycerolkinázy. [54,55]

7.3.4 Detoxikace aminokyselin – porucha cyklu močovinny

Pokud je porucha v detoxikaci aminokyselin, znamená to, že se v těle hromadí toxický amoniak, na který je citlivá především nervová soustava. Může se tedy jednat například o nedostatek ornithin-transkarbamoylázy. Jedná se o dědičnou poruchu, která se může projevit v jakémkoliv věku. Častěji jsou postiženi chlapci. Tato porucha se projevuje zpožděním vývoje, popřípadě mentální retardací, to znamená, že se jedná se o nějaké neurologické postižení, kvůli toxicitě amoniaku. Zároveň také dochází k poškození jater. K dalším příznakům pak patří proměnlivé chování, bolesti hlavy, zvracení a nechutenství. Tato porucha v určitých ohledech velmi napodobuje Reyův syndrom. [56]

Velmi podobný případ poruch cyklu močovinny je i nedostatek karbamoylfosfátsyntetázy, kde kromě ještě neurologických a jaterních poškození se objevují neobvyklé pohyby těla

a horečka. Obdobným případem je i arginosukcinová acidurie, která se ještě vyznačuje kožními lézemi a „křehkými“ vlasy. [57,58]

Poté se také může jednat o poruchu zvanou citrulinémie. Jedná se o poměrně vzácné genetické onemocnění, které je způsobené nedostatkem některého z enzymů, který je zodpovědný za odstranění nadbytku dusíkaté sloučeniny amoniaku. Citrulinémie se projevuje opět velmi podobně jako ostatní poruchy tohoto typu, ale navíc zde dochází k většímu otoku mozku, který je typický také pro Reyův syndrom. Pokud se tato porucha projeví již v novorozeneckém věku, dítě většinou nepřežije, onemocnění je velmi nebezpečné a může se projevit i v pozdějším věku (bez příčiny). Mělo by se tomu ale předejít díky novorozeneckému screeningu. [59]

7.3.5 Porucha transportu aminokyselin

Zde se může jednat například o nesnášenlivost lysinurových proteinů. V takovém případě tělo nedokáže trávit a používat aminokyseliny jako lysin, arginin a ornithin. U lidí a dětí, kteří trpí touto intolerancí bývá často nevolnost (špatné trávení bílkovin), hepatosplenomegalie, nízký vzrůst s křehkými kostmi, snížený imunitní systém a u některých se může rozvinout plicní alveolární proteinóza. Velmi nebezpečné je hromadění aminokyselin v ledvinách a nedostatek aminokyselin má za výsledek zvýšenou hladinu amoniaku v krvi. Hyperamonémie pak může způsobit poškození mozku. [60]

7.4 Neurologické poruchy

Neurologické poruchy nastávají, pokud se dítě nachází již ve 3. stádiu Reyova syndromu. V takovém případě dochází k nevratným změnám v mozku. Poškození může být různého charakteru od mírného až po invaliditu. [61]

Mezi nejčastější problémy patří: problémy s pozorností, koncentrací, pamětí, zrakem a sluchem. Dále se jedná o poruchu jemné či hrubší motoriky. Dítě se často změní v chování a upne se na některého člena z rodiny (nejčastěji matka). Určité poruchy je možné pomocí psychologa, logopeda nebo fyzioterapeuta zlepšit. [61]

Aby se dítě mohlo plně zotavit z prodělaného Reyeho syndromu a vyrovnat se s novými změnami, které nastaly, potřebuje pomoc hlavně od rodiny. Rodiče musí počítat, že pokud u dítěte nastaly změny, bude potřeba více trpělivosti a také bude nutné vyvinout dostatečné úsilí, aby se rodina mohla, alespoň částečně vrátit do normálního života. Také je možné, že se psychický stav dítěte zhorší i bez neurologické poruchy. Děti často leží v nemocnici delší dobu,

což má vliv na jejich psychiku. Mohou mít strach například z nemocničního personálu nebo jehel. Po období léčby v nemocnici můžeme u dětí pozorovat poruchy spánku a neklid, se kterými může mít souvislost noční pomočování. Dítě bývá také často uzavřeno do sebe, nestojí o kontakt nebo naopak na rodičích přehnaně lpí. Také se u dětí v některých případech projevuje deprese, úzkosti, tiky nebo odmítání jídla. [61,62]

Deprese mohou u dětí zlepšit hry, které dítěti dodají sebevědomí a pocit kontroly. Velmi rozšířená u dětí s neurologickými problémy je v dnešní době terapie hrou, která bývá prováděna i v menších skupinkách dětí a dítě se tak lépe znovu zařadí do kolektivu. [62]

7.4.1 Terapie hrou

Při tomto typu terapie se snaží speciální pracovníci tzv. herní specialisté pomoci hlavně dětem, kdy účelem terapie je změnit chování, myšlení a emoce dítěte. Herní specialista může své služby poskytnout na standardním lůžkovém oddělení, v ambulanci, na jednotce intenzivní péče, popřípadě v domácím prostředí. Do terapie bývají zahrnuti i rodiče. Výsledkem terapie je potom schopnost dítěte porozumět nemoci a léčbě, za jakým účelem a proč se provádí, dále se dítě díky terapii dokáže lépe přizpůsobit nemocničnímu prostředí. Lze tedy tuhle odbornou pomoc vyhledat jak během hospitalizace dítěte, tak po návratu z nemocnice domů. [62]

7.5 Antikoagulační léčba Acylpyrinem v dospělosti

Existuje mnoho studií, které se zabývají lidmi, kteří prodělali v dětství Reyův syndrom a v dospělosti se vrátili k užívání Acylpyrinu kvůli antikoagulační léčbě. Acylpyrin je stále velmi uznávaný při léčbě akutního koronárního syndromu, kdy snižuje riziko trombózy a ischemie o 25 %. Rozvoj Reyova syndromu byl nejvíce zaznamenán v 80. letech minulého století, a to znamená, že nyní se jedná o jedince, kteří se dostávají do věku, kdy se častěji objevují kardiovaskulární příhody. Studie potvrzují, že pokud jsou podávány nízké dávky Acylpyrinu (cca 81 mg/kg) a stav jedince se nehorší, je tedy možné znovu Acylpyrin nasadit jako prevence proti infarktu myokardu nebo mozkové příhody. [63]

Důsledky Reyova syndromu jsou odlišné pro skupinu dětí, která se z tohoto onemocnění úplně uzdraví i přesto, že mohou nějaký čas po propuštění z nemocnice trpět psychickými problémy, které nakonec „zahojí“ čas. Další skupina dětí nemusí mít již takové štěstí, protože je Reyův syndrom již v pokročilém stádiu nebo není diagnóza včas zjištěna. Reyův syndrom pak buď přežijí nebo zemřou. Ty děti, které přežijí většinou trpí do konce života nejčastěji neurologickými problémy, popřípadě metabolickými, které jsou ale většinou léčitelné.

U dospělých jedinců je Reyův syndrom velmi vzácný, většinou se již nerozvine. Jako prevence u lidí, kteří prodělali Reyův syndrom, se nadále doporučuje Acylpyrin neužívat, pouze v případě nezbytné antikoagulační léčby, a to po důkladném zvážení lékaři. [64]

Sociální péče

Reyův syndrom je závažné onemocnění s určitou pravděpodobností trvalých následků a pokud tedy skončí dítě s postižením, rodiny mohou žádat u různých institucí a nadací o pomoc. Postižené děti většinou potřebují speciální vybavení, na které nemusí mít rodina peníze. Místní orgány (úřady) mají povinnost rodinám v takových případech pomáhat a poskytovat jim tzv. sociální péči. Poplatky má vyměřené každý místní úřad podle sebe, v žádném případě by ale rodina neměla platit více než si může dovolit, tedy podle svých finančních možností. [64,65]

8 Závěr

Reyův syndrom je řazen mezi velmi vzácná a zpravidla dětská onemocnění. Na vzácná onemocnění většinou neexistuje žádná kauzální léčba. Diagnostika u těchto typů onemocnění bývá opožděná, což je dáno tím, že praktičtí lékaři se s vzácnými onemocněními setkávají velmi zřídka a v případě Reyova syndromu hraje čas velkou roli. Nevýhodou je navíc velká podobnost s jinými onemocněními, například meningitidou.

Vzácná onemocnění bývají až z 80 % považována za klinicky heterogenní skupinu onemocnění, která jsou geneticky podmíněná s nízkou prevalencí. V takových případech lze na vzácná onemocnění přijít velmi brzo díky novorozeneckému screeningu, kdy se matka vyšetřuje již během těhotenství a poté se obvykle odebere novorozenci krev asi 48–72 hodin po porodu. Díky tomu se na vzácná a těžce léčitelná onemocnění přijde velmi brzo. Na tzv. „pravý“ Reyův syndrom se tímto způsobem nepříjde, syndrom vznikne nejčastěji během horečnatého onemocnění, které je následně léčeno kyselinou acetylsalicylovou tedy Acylpyrinem. Samotný lék není schopný toto onemocnění vyvolat. Na co se ale u novorozence v rámci screeningu většinou přijde, je syndrom podobný Reye, většinou popisovaný jako tzv. Reye-like porucha. [66].

Jedná se o metabolickou, výjimečně neurologickou poruchu, která velmi připomíná Reyův syndrom. Rozdílem je, že Reye-like porucha je geneticky podmíněná, většinou postihuje novorozence ihned, zřídka se rozvine v pozdějším věku a doprovází jedince po zbytek života. Jedná se o zmiňované metabolické poruchy například MCADD, VLCADD a další. Tyto poruchy jsou dědičně přenosné a je tedy dobré o nich vědět a vyloučit Reyův syndrom, který v dnešní době již nepřitahuje tolik pozornosti, jako onemocnění, která jsou v dnešní době častější. Upozornění na možný vznik Reyova syndromu obsahují téměř všechny příbalové letáky, které se nachází u léků, které obsahují kyselinu acetylsalicylovou a Acylpyrin se z preventivních důvodů již dětem nepodává.

Zdroje

- [1] LANGEROVÁ, P., ZAPLETALOVÁ, J. a URBÁNEK, K. Nežádoucí účinky léků specifické pro dětský věk: Adverse drug reactions specific to childhood. *Klinická farmakologie a farmacie*. Olomouc: Solen, 2011, **25**(3), 137-141. [cit. 2022-06-05]. ISSN: 1212-7973.
- [2] HURWITZ, E., S. Reye's syndrome. *Epidemiologic Reviews* [online]. 1989, **11**(1), 249-253 [cit. 2020-11-15]. ISSN 1478-6729. Dostupné z: doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a036043
- [3] SULLIVAN-BOLYAI, Z., J., a LAWRENCE, C. Epidemiology of Reye syndrome. *Epidemiologic Reviews* [online]. 1981, **3**(1), 1-26 [cit. 2020-11-17]. ISSN 1478-6729. Dostupné z: doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a036229
- [4] Proč se tomu říká Reyeův syndrom? *MedicineNet* [online]. [cit. 2021-04-20]. Dostupné z: https://www.medicinenet.com/why_is_it_called_reye_syndrome/ask.htm
- [5] LINNEMANN, C., SHEA, L., PARTIN, J., C., SCHUBERT, W., K., a SCHIFF, G., M. Reye's syndrome: Epidemiologic and viral studies, 1963–19741. *American Journal of Epidemiology* [online]. 1975, **101**(6), 517-526 [cit. 2020-11-17]. ISSN 1476-6256. Dostupné z: doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a112123
- [6] HALSEY, N., A., HURWITZ, E., S., MEIKLEJOHN, G., TODD, W., A., EDELL, T., TODD, J., K. a MCINTOSH, K. An epidemic of Reye syndrome associated with influenza A (H1N1) in Colorado. *The Journal of Pediatrics* [online]. 1980, **97**(4), 535-539 [cit. 2020-11-20]. ISSN 00223476. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-3476(80)80004-7
- [7] MOUNT, M. a TOLTZIS, P. *50 Years Ago in The Journal of Pediatrics* [online]. 2020, **222** [cit. 2020-11-20]. ISSN 00223476. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpeds.2020.01.039
- [8] VOLLMER, H. *Aspirin: lék století dělá kariéru: mnohostranné použití kyseliny acetylsalicylové*. Praha: Fontána, 1998. [cit. 2022-06-10] ISBN: 80-720-5586-0.
- [9] SNEADER, W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ* [online]. 2000, **321**(7276), [cit. 2020-11-25]. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.321.7276.1591

- [10] National Center for Biotechnology Information . *PubChem*, Aspirin [online]. [cit. 2020-11-28]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aspirin>
- [11] SCHRÖR, K. *Acetylsalicylic Acid* [online]. Wiley, 2008 [cit. 2020-11-20]. ISBN: 9783527321094. Dostupné z: doi:10.1002/9783527625994
- [12] Aspirin-skeletal.svg. *Wikimedia commons* [online]. [cit. 2021-03-30]. Dostupné z: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aspirin-skeletal.svg>
- [13] Kolbe-Schmittova priprava kys-salicylova.PNG. *Wikimedia commons* [online]. [cit. 2021-03-30]. Volné dílo. Dostupné z: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4631050>
- [14] Acetylce kys-salicylova.png. *Wikimedia commons* [online]. [cit. 2021-03-30]. Autor: VÍTEK, A. Dostupné z: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4097574>
- [15] TONG, S., MOL, B., W. a WALKER, S., P. Preventing preeclampsia with aspirin: does dose or timing matter? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2017, **216**(2), 95-97 [cit. 2020-11-28]. ISSN 00029378. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajog.2016.12.00
- [16] HUA, H., ZHANG, H., KONG, Q., WANG, J. a JIANG, Y. Complex roles of the old drug aspirin in cancer chemoprevention and therapy. *Medicinal Research Reviews* [online]. 2019, **39**(1), 114-145 [cit. 2020-11-28]. ISSN 01986325. Dostupné z: doi:10.1002/med.21514
- [17] AGARWAL, S. a AGRAWAL, D., K. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Review of Clinical Immunology* [online]. 2017, **13**(3), 247-258 [cit. 2021-5-10]. ISSN: 1744-666X. Dostupné z: doi:10.1080/1744666X.2017.1232165
- [18] Acylpyrin [online]. 2020 [cit. 2020-11-28]. Dostupné z: <https://www.acylpyrin.cz>
- [19] Reyův syndrom. *NORD* [online]. 2020 [cit. 2021-03-17]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/reye-syndrome>
- [20] Reyův syndrom. *Mayo clinic* [online]. [cit. 2021-03-17]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/reyes-syndrome/diagnosis-treatment/drc-20377259>

- [21] Reyův syndrom. *Medscape* [online]. [cit. 2021-03-24]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/803683-overview>
- [22] Reyův syndrom. *National Reyes Syndrome Foundation UK* [online]. [cit. 2021-03-25]. Dostupné z: <https://reyessyndrome.rcpch.ac.uk/about-reyes-syndrome/introduction>
- [23] RŮŽEK, D. *Klíšťová encefalitida*. Praha: Grada Publishing, 2015 [cit. 2022-06-05]. ISBN :978-80-247-5305-8.
- [24] What is Reye's Syndrome? Nadace Reyeho syndromu [online]. [cit. 2021-03-17]. Dostupné z: <https://www.reyessyndrome.org/blank-1>
- [25] Reyův syndrom. *NHS* [online]. [cit. 2021-03-17]. Dostupné z: <https://www.nhs.uk/conditions/reyes-syndrome/>
- [26] MURRAY, R., K. *Harperova Biochemie*. 23. vyd., (4. české vyd.), v H & H 3. Jinočany: H & H, 2002. [cit. 2021-03-24]. ISBN: 80-7319-013-3.
- [27] ŠTERN, P. *Obecná a klinická biochemie: pro bakalářské obory studia*. Praha: Karolinum, 2005. [cit. 2022-06-05]. ISBN 80-246-1025-6.
- [28] Steatóza. *WikiSkripta* [online]. [cit. 2021-03-30]. Autor: Laboratoř experimentální patologie, Oddělení intramurálního výzkumu, NIEHS (NIH) Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Steat%C3%B3za>
- [29] RYBKA, J. *Diabetes mellitus-komplikace a přidružená onemocnění*. Grada, 2017. [cit. 2022-06-05]. ISBN 9788024716718.
- [30] Informační stránka Reyeho syndromu. National Institute of Neurological Disorders and Stroke [online]. [cit. 2021-03-17]. Dostupné z: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Reyes-Syndrome-Information-Page#disorders-r1>
- [31] HÄBERLE, J. Clinical practice. *European Journal of Pediatrics* [online]. 2011, **170**(1), 21-34 [cit. 2021-5-23]. ISSN 0340-6199. Dostupné z: doi:10.1007/s00431-010-1369-2
- [32] Vitamin K. Harvard T.H. Chan: School of Public Health [online]. [cit. 2022-06-08]. Dostupné z: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/vitamin-k>

- [33] Co dělat při akutní otravě. *Toxikologické informační středisko* [online]. [cit. 2021-03-17]. Dostupné z: <https://www.tis-cz.cz>
- [34] Léky obsahující účinnou látku KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ (ACIDUM ACETYLSALICYLICUM). Nonstop-lékárna.cz [online]. [cit. 2021-03-17]. Dostupné z: <https://nonstop-lekarna.cz/leky-podle-ucinne-latky/kyselina-acetylsalicylova-acidum-acetylsalicylicum-43>
- [35] PARALEN 500 - příbalový leták. *Příbalový-leták.cz* [online]. [cit. 2021-03-25]. Dostupné z: <http://www.pribalovy-letak.cz/12-paralen-500>
- [36] IBALGIN 400 - příbalový leták. *Příbalový-leták.cz* [online]. [cit. 2021-03-25]. Dostupné z: <http://www.pribalovy-letak.cz/8-ibalgin-400>
- [37] ZELLNER, T., PRASA, D., FÄRBER, E., HOFFMANN-WALBECK, P., GENSER, D. a EYER, F. The Use of Activated Charcoal to Treat Intoxications. [online]. 2019 [cit. 2021-5-12]. ISSN 1866-0452. Dostupné z: doi:10.3238/arztebl.2019.0311
- [38] RAKOVCOVÁ, H. Dětské otravy léky: Drug poisoning in children. *Pediatrics pre prax.* Bratislava: SOLEN, 2014, 15(1), 29-32. [cit. 2022-06-08]. ISSN 1336-8168.
- [39] CUMMINGS, E., KONG, E., EDENS, M. Gray Baby Syndrome. [online] 2020 Sep 3. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 28846297. [cit. 2021-03-17]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846297>
- [40] KAYE, J., L. Review of paediatric gastrointestinal physiology data relevant to oral drug delivery. *International Journal of Clinical Pharmacy* [online]. 2011, **33**(1), 20-24 [cit. 2021-5-12]. ISSN 2210-7703. Dostupné z: doi:10.1007/s11096-010-9455-0
- [41] NORTON, A., E., KONVINSE, K., PHILLIPS, E., J. a BROYLES, A., D. Antibiotic Allergy in Pediatrics. *Pediatrics* [online]. 2018, **141**(5) [cit. 2021-5-15]. ISSN: 0031-4005. Dostupné z: doi:10.1542/peds.2017-2497
- [42] MASTÍK, J. Antikonvulziva v terapii bolesti - mechanismy účinku. *Neurologia pre prax.* Bratislava: SOLEN, 2008, **9**(1), 39-40 a 42 - [43]. [cit. 2022-06-08]. ISSN 1335-9592.
- [43] Souhrn údajů o přípravku, [on-line]. [cit. 2022-06-08]. Dostupnost z: <http://www.sukl.cz/informace-o-nezadoucich-ucincich-v-cr>

- [44] DOSEDĚL, M. Nežádoucí účinky a lékové interakce nesteroidních antiflogistik a jejich management pohledem farmaceuta: Adverse effects and drug interactions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their management as seen by a pharmacist. *Praktické lékárnictvo*. Bratislava: SOLEN, 2014, 4(2-3), 59-62. [cit. 2022-06-08]. ISSN 1338-3132.
- [45] Syndromy podobné Reye. *RCPCH* [online]. [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <https://reyesyndrome.rcpch.ac.uk/reye-like-syndromes>
- [46] Nedostatek MCAD. *Mayoclinic* [online]. [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mcad-deficiency/symptoms-causes/syc-20353745>.
- [47] Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD). *Novorozenecký screening* [online]. [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <https://www.novorozeneckyscreening.cz/deficit-mcad>
- [48] FLORIÁNKOVÁ, M. Nutriční péče o pacienty s DMP metabolismu mastných kyselin. Společnost pro výživu. 2016 [cit. 2022-06-08]. Dostupné z: https://www.vyzivaspol.cz/wp-content/uploads/2016/10/DMP_tuky_SKVIMP2016.pdf
- [49] Acetyl-CoA-2D.svg. *Wikimedia Commons* [online]. 17. února 2007 [cit. 2021-04-14]. Dostupné z: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Acetyl-CoA-2D.svg>
- [50] FLORIÁNKOVÁ, M., BLÁHOVÁ, Š., PENCOVÁ, M., HONZÍK, T., & JEŠINA, P. Nutriční terapie u pacientů s dědičnými poruchami metabolismu. *Česko-slovenská pediatrie*, 2018, 73(6), 395-407. [cit. 2022-06-08]. Dostupné z: <https://ulbld.lf1.cuni.cz/file/3642/dedicnemetabolicke-poruchy-nutricni-aspekty.pdf>
- [51] VERNEZ, L. Analysis of carnitine and acylcarnitines in biological fluids and application to a clinical study [online]. B.m. 2005. [cit. 2022-06-07]. University of Basel. Dostupné z: http://edoc.unibas.ch/diss/DabsB_7322.pdf
- [52] Nedostatek 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyázy. *MedlinePlus* [online]. [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa-lyase-deficiency>

- [53] Leucinóza. (MSUD). Informační portál pro novorozenecký screening. *Novorozenecký screening* [online]. [cit. 2022-06-10]. Dostupné z: <https://www.novorozeneckyscreening.cz/leucinoza-msud>
- [54] NEVORAL, J. *Výživa v dětském věku*. Jinočany: H & H, 2003. [cit. 2022-06-07]. ISBN: 80-86-022-93-5.
- [55] KRAMER-PRIESCH, H., KIEFER, I. *Laktóza a fruktóza: [co smím vůbec jíst a co mám vařit?]*. Praha: Grada, 2009. [cit. 2022-06-07]. ISBN: 978-80-247-2487-4.
- [56] Nedostatek ornithin-transkarbamylázy. *MedlinePlus* [online]. [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/ornithine-transcarbamylase-deficiency>
- [57] Argininosukcinová acidurie. *MedlinePlus* [online]. [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/argininosuccinic-aciduria>
- [58] Nedostatek karbamoylfosfát syntetázy I. *MedlinePlus* [online]. [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/carbamoyl-phosphate-synthetase-i-deficiency>
- [59] Citrulinémie I. typu. *Novorozenecký screening* [online]. [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <https://www.novorozeneckyscreening.cz/citrulinemie-i-typu>
- [60] Nesnášenlivost lysinurových proteinů. *MedlinePlus* [online]. [cit. 2021-04-18]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/lysinuric-protein-intolerance>
- [61] Neurologické problémy. *RCPCH* [online]. [cit. 2021-04-23]. Dostupné z: <https://reyessyndrome.rcpch.ac.uk/life-after-reyes-syndrome/neurological-problems>
- [62] MULLER, O. *Terapie ve speciální pedagogice. 2., přeprac. Vyd.* Praha: Grada, 2014. [cit. 2022-06-05]. Pedagogika (Grada). ISBN 978-80-247-4172-7.
- [63] MAGRUM, B., A., G. a PICKWORTH, K., K. Aspirin rechallenge in an adult patient previously diagnosed with Reye syndrome. *American Journal of Health-System Pharmacy* [online] 2020, **77**(2), 123-127 [cit. 2021-5-20]. ISSN 1079-2082. Dostupné z: [doi:10.1093/ajhp/zxz276](https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz276)

[64] Řešení zdravotního postižení. *RCPCH* [online] [cit. 2021-04-23]. Dostupné z: <https://reyessyndrome.rcpch.ac.uk/life-after-reyes-syndrome/dealing-with-disability>

[65] Co je sociální péče? *Contact* [online]. [cit. 2021-04-23]. Dostupné z: <https://contact.org.uk/help-for-families/information-advice-services/social-care/what-is-social-care>

[66] KUBÁČKOVÁ, K. *Vzácná onemocnění: v kostce* [online]. Praha: Mladá fronta, 2014 [cit. 2021-4-26]. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3149-3.