Niedokrwistości indukowane lekami jako ważny aspekt w opiece nad pacjentem

¹Małgorzata Terpińska, ²Sylwia Placzowska, ³Karolina Jurkowska, ⁴Agnieszka Piwowar

¹ Dział Diagnostyki Laboratoryjnej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

² Diagnostyczne Laboratorium Naukowo-Dydaktyczne, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³ Studenckie Koło Naukowe, Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁴ Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Sylwia Placzowska, Diagnostyczne Laboratorium Naukowo-Dydaktyczne, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, e-mail: sylwia.placzowska@umed.wroc.pl

Drug-induced anemia as an important aspect in patient care

Anemia is a pathological condition caused by an imbalance between the body's oxygen demand and its limited supply because of disturbances in the number, structure and function of red blood cells. This condition manifests with many clinical symptoms that, although they are not specific, are common to various types of anemia, regardless of inducing factors. Therefore, early and proper diagnosis of anemia, as well as implementing appropriate therapeutic actions are difficult. Decreased hemoglobin concentration and/or red blood cell counts are the basic laboratory parameters for diagnosing and assessing the severity of anemia and these parameters should be interpreted along with other laboratory tests. The proper diagnosis of anemia and determination of its cause is the basis for effective treatment. Haematological abnormalities are one of the possible side effects when using pharmacotherapy and among them drug-induced anemias are an important group. Negative or toxic effects of the drug may favor the development of aplastic, immune haemolytic, haemolytic, megaloblastic and sideroblastic anemias. Cytostatics, immunosuppressive and non-steroidal anti-inflammatory drugs play an important role in the induction of hematological disorders. The possibility of anemia occurrence is also important when using routine pharmacotherapy or OTC drugs. Knowledge of the mechanisms, causes of abnormalities and currently recommended laboratory markers in the diagnosis of anemia is helpful in effective medical and pharmaceutical care of the patient.

Keywords: anemia, hemoglobin, erythrocytes, drugs.

Wstęp

Niedokrwistość (łac. *anaemia*) jest stanem patologicznym charakteryzującym się różnego stopnia dysproporcją między zapotrzebowaniem organizmu na tlen a ograniczonymi możliwościami krwinek czerwonych (erytrocytów) do wydajnego zaopatrywania tkanek i narządów w ten pierwiastek. Jest ona następstwem zaburzenia fizjologicznej równowagi między wytwarzaniem krwinek czerwonych i syntezą hemoglobiny a ich rozpadem lub utratą z organizmu powodowaną różnymi przyczynami. Niedokrwistość nie jest pojedynczą jednostką chorobową, lecz zespołem objawów charakteryzujących się zaburzeniami klinicznymi wynikającymi z obniżenia podstawowych parametrów czerwono-krwinkowych, takich jak stężenia hemoglobiny (Hb) i/lub liczby krwinek czerwonych (*red blood count*, RBC), a także wartości hematokrytu (Ht) poniżej wartości uznawanych za prawidłowe dla danej grupy wiekowej i płci. Niedokrwistość może wystąpić w każdym wieku, zarówno u noworodków i dzieci, jak również w wieku średnim i u osób starszych [1]. Objawy kliniczne niedokrwistości, choć nie są swoiste, są wspólne dla różnych jej rodzajów, niezależnie od czynników indukujących, co często utrudnia ich wczesne rozpoznanie, postawienie właściwej diagnozy i wdrożenie odpowiednich działań terapeutycznych. W celu ustalenia przyczyn niedokrwistości należy przeprowadzić podstawowe badania morfologii krwi obwodowej oraz badania biochemiczne, których wyniki lekarz odnosi do informacji

uzyskanych w badaniu podmiotowym (wywiad chorobowy) i przedmiotowym pacjenta [2, 3].

Wśród różnych przyczyn niedokrwistości te wynikające z działań niepożądanych leków są jednymi z istotnych czynników w statystykach chorób. Szacuje się, że stanowią one od 5 do 10% wszystkich powikłań polekowych, jednak wśród zdiagnozowanych przypadków niedokrwistości prawie połowa kończy się zgonem chorego, co czyni problem niedokrwistości polekowych bardzo poważnym [4]. Mimo że problem niedokrwistości indukowanej lekami stosowanymi u pacjentów poddanych terapii przeciwnowotworowej jest znany i ściśle monitorowany, to wiedza dotycząca niekorzystnego działania leków z innych grup terapeutycznych nie jest tak szeroko rozpowszechniona i brana pod uwagę w opiece nad pacjentem. Ponadto niekorzystne działanie na układ czerwono krwinkowy niektórych leków może ujawnić się dopiero po ich dopuszczeniu do obrotu [5–7]. Zgodnie z obowiązującym prawem w systemie zbierania danych o powikłaniach polekowych powinny uczestniczyć osoby wykonujące zawody medyczne: lekarze medycyny, lekarze stomatologii, lekarze weterynarii, farmaceuci, pielęgniarki i położne, ratownicy medyczni oraz diagnosty laboratoryjni. Działania niepożądane leku może także zgłaszać sam pacjent, jego przedstawiciel ustawowy lub opiekun faktyczny, przesyłając zgłoszenie działania niepożądanego leku do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, podmiotu odpowiedzialnego za wprowadzenie produktu leczniczego na rynek lub osób wykonujących zawód medyczny [8, 9]. Ze względu na bezpośredni i najczęstszy kontakt pacjenta z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej czy farmaceutą rola tych osób jest szczególnie ważna.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych parametrów i schematów stosowanych w diagnostyce laboratoryjnej niedokrwistości oraz ich roli w identyfikacji i monitorowaniu przebiegu tych zaburzeń, ze szczególnym uwzględnieniem niedokrwistości indukowanych przez leki, których znajomość jest pomocna w opiece medyczno-farmaceutycznej nad pacjentem.

Podstawowe parametry laboratoryjne stosowane w rozpoznawaniu i monitorowaniu przebiegu niedokrwistości

Niedokrwistość powoduje wiele objawów klinicznych, wśród których dominuje uczucie osłabienia i szybkie męczenie się, bóle i zawroty głowy, upośledzenie koncentracji, zaś w ciężkiej anemii mogą występować duszność i przyśpieszona akcja serca. Występowanie niedokrwistości manifestuje się zmianami parametrów laboratoryjnych krwi obwodowej, co jest podstawą ich diagnozowania i klasyfikacji, a także monitorowania skuteczności zastosowanej terapii u osób z tym zaburzeniem. Podstawowym parametrem laboratoryjnym służącym rozpoznaniu i ocenie nasilenia niedokrwistości jest obniżenie stężenia hemoglobiny (Hb), głównego składnika krwinek czerwonych, które może przebiegać z jednoczesnym zmniejszeniem liczby krwinek czerwonych. Wartości referencyjne dla tych parametrów są ogólnie przyjętymi, rekomendowanymi przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) i obowiązują we wszystkich Medycznych Laboratoriach Diagnostycznych. Szczegółowe wytyczne określają wartości progowe parametrów [1, 5, 10]. Klasyfikację niedokrwistości w oparciu o wartości stężenia hemoglobiny, proponowaną przez WHO, przedstawiono w tabeli 1. Dokładna identyfikacja

Tabela 1. Wartości graniczne wskaźników czerwono krwinkowych dla rozpoznania i oceny stopnia nasilenia niedokrwistości w zależności od płci i wieku

Dzieci			Stężenie hemoglobiny [mg/dl]	Kobiety >15 lat		Mężczyźni >15 lat
6–59 miesięcy	5–11 lat	12–14lat		Nie w ciąży	W ciąży	
prawidłowe	prawidłowe	prawidłowe	14	prawidłowa	prawidłowa	prawidłowa
	łagodna	łagodna	13			
łagodna	umiarkowana	umiarkowana	12	łagodna	łagodna	łagodna
			11			
umiarkowana	ciężka	ciężka	10	ciężka	ciężka	ciężka
			9			
ciężka			8			
			7			
			6			

rodzaju niedokrwistości opiera się jednak na ocenie wszystkich parametrów morfologii krwi obwodowej, również krwinek białych i płytek krwi oraz parametrów biochemicznych, z uwzględnieniem stanu klinicznego pacjenta, a w uzasadnionych przypadkach również na wynikach badania szpiku kostnego. W każdym przypadku stwierdzenia złożonych zaburzeń krwinkowych, dotyczących obok erytrocytów również układu białokrwinkowego i/lub płytkowego, należy wykonać mielogram i/lub trepanobiopsję szpiku kostnego. Podstawą diagnostyki niedokrwistości jest ocena wielkości i kształtu krwinek czerwonych, retikulocytozy (liczby prekursorów krwinek czerwonych) oraz parametrów biochemicznych, mogących świadczyć o zaburzeniach wytwarzania, skróceniu czasu przeżycia lub nasilonym rozpadzie krwinek czerwonych. W diagnostyce niedokrwistości stosowane są różnorodne wskaźniki morfologiczne krwinek oraz biochemiczne parametry laboratoryjne, które pozwalają na odpowiednie ukierunkowanie działań leczniczych [11–15]. Wskaźniki morfologiczne oraz parametry laboratoryjne rutynowo wykorzystywane w diagnostyce niedokrwistości przedstawiono odpowiednio w tabelach 2 i 3.

Tabela 2. Wartości referencyjne parametrów czerwonekrwinkowych u osób dorosłych

Parametr	Symbol	Jednostki	Kobiety	Mężczyźni
Hematokryt	Ht	%	37,0–47,0	40,0–54,0
Liczba erytrocytów	RBC	10 ⁹ /μl	3,5–5,0	4,5–6,5
Średnia objętość erytrocytów	MCV	fl	83–103	
Średnia zawartość Hb w erytrocytach	MCH	pg	28–34	
Średnie stężenie Hb w erytrocytach	MCHC	g/dl	32–36	
Szerokość rozkładu wielkości erytrocytów	RDW	%	12,1–14,1	
Liczba retikulocytów	Rt	10 ⁹ /ml	3–100	

Tabela 3. Wartości referencyjne głównych parametrów biochemicznych u osób dorosłych wykorzystywane w diagnostyce niedokrwistości

Parametr	Skrót	Jednostki	Kobiety	Mężczyźni
Żelazo	Fe	μg/dl	50–170	65–175
Transferyna	TR	mg/dl	2,0–3,6	
Wysycenie transferyny żelazem	*	%	15,2–49,3	14,2–58,4
Całkowita zdolność wiązania żelaza	TIBC	μg/dl	224–428	
Rozpuszczalny receptor transferynowy	sTfR	μg/l	0,57–2,8	
Ferrytyna	Fer	ng/ml	13–150	30–400
Kwas foliowy	*	ng/ml	3–25	
Witamina B ₁₂	B ₁₂	pg/ml	190–900	
Homocysteina	*	mmol/l	4–12	
Dehydrogenaza mleczanowa	LDH	U/L	240–480	
Bilirubina	BIL-T	mg/dl	£1,0	

* brak ujednoliconego systemu stosowanego skrótu w Medycznych Laboratoriach Diagnostycznych

Objawy kliniczne niedokrwistości zależą przede wszystkim od stopnia nasilenia i tempa jej narastania. Powolne pogłębianie się niedokrwistości pozwala uruchomić w organizmie mechanizmy adaptacyjne do zmniejszonego zaopatrzenia tkanek w tlen. Nie jest to możliwe w przypadku szybko postępującej anemizacji, np. w przełomie hemolitycznym lub po masywnym krwotoku, gdzie znaczącej i gwałtownie narastającej niedokrwistości mogą towarzyszyć omdlenia, a nawet utrata przytomności. Ciężka niedokrwistość, niezależnie od przyczyny, prowadzi do głodu tlenowego tkanek, powodującego czynnościowe i morfologiczne zaburzenia w komórkach. U osób młodych, nieobciążonych chorobami ze strony układu krążenia i oddechowego, objawy kliniczne ujawniają się najczęściej przy spadku hemoglobiny do około 7–8 g/dl, co odpowiada ze spadkiem hematokrytu o 20–25%. Natomiast u osób starszych, zwłaszcza w przypadku współistnienia niewydolności krążeniowo-oddechowej, mogą one wystąpić już przy obniżeniu stężenia hemoglobiny do 10–12 g/dl [1, 5, 11].

Rodzaje i klasyfikacja niedokrwistości

Niedokrwistość może być wywołana wieloma, różnorodnymi czynnikami, zarówno wrodzonymi, jak i nabytymi, a także występować w przebiegu licznych chorób, którym towarzyszy stan zapalny (np. przewlekłe infekcje), chorób nerek i/lub wątroby, nowotworów złośliwych czy chorób reumatycznych, a także stosowania niektórych leków [1, 2]. Pomimo iż wyodrębniono ponad 400 rodzajów niedokrwistości, można je jednak przypisać do 4 głównych grup, uwzględniających patomechanizm, co schematycznie przedstawiono na rycinie 1.

Różnicowanie niedokrwistości dla celów diagnostycznych opiera się jednak najczęściej na ocenie parametrów czerwonekrwinkowych, które wskazują możliwe czynniki etiologiczne wywołujące niedokrwistość i pozwalają na bezpośrednie i szybkie leczenie przyczyny indukującej jej rozwój. Dla celów praktycznych największe znaczenie ma podział niedokrwistości przeprowadzony ze względu na zmiany morfologiczne krwinek czerwonych we krwi obwodowej w zakresie objętości i zawartości hemoglobiny. Szczególnie użyteczny jest wskaźnik MCV (*mean corpuscular volume*), opisujący średnią objętość krwinek czerwonych według którego wyróżnia się niedokrwistości mikrocytowe (MCV <80 fl), normocyto- (MCV 80–100 fl) i makrocyto- (MCV >100 fl) [1, 12]. Drugim ważnym parametrem jest ocena wskaźników zawartości hemoglobiny w krwinkach, głównie średniej masy hemoglobiny w krwince – MCH (*mean corpuscular hemoglobin*), na podstawie

którego niedokrwistości dzielone są na hipo-, nor- i hiperchromiczne. Wskaźnik MCH jest najczęściej wyliczany matematycznie ze stężenia hemoglobiny i liczby erytrocytów oznaczonych przez analizator hematologiczny. Aktualnie w laboratoriach medycznych dostępne są również technologie mierzące zawartość hemoglobiny w pojedynczych erytrocytach, co pozwala na bezpośrednią ocenę hemoglobinizacji całej puli krwinek czerwonych. Podział niedokrwistości w oparciu o te dwa parametry przedstawiono w tabeli 4. Kolejnym parametrem hematologicznym pomocnym przy różnicowaniu rodzaju niedokrwistości jest wskaźnik RDW (*Red Cell Distribution Width*), wprowadzony do diagnostyki laboratoryjnej wraz z zastosowaniem analizatorów hematologicznych. Wskaźnik RDW opisuje rozrzut objętości erytrocytów wokół wartości średniej objętości, czyli wspomnianego wcześniej MCV. Wskaźnik ten wyrażany jest w jednostkach objętości erytrocytów (fl) i jest miarą rozpiętości objętości erytrocytów, obejmującą wartość ± 1 odchylenia standardowego (SD) wokół objętości średniej. Jednak zdecydowanie częściej przedstawiany jest jako wartość procentowa wartości MCV obejmująca ± 1 SD rozrzutu objętości erytrocytów wokół średniej objętości erytrocytów (MCV), inaczej mówiąc jest to współczynnik zmienności objętości erytrocytów wyrażany w %. Wskaźnik RDW jest interpretowany jako miara anizocytozy erytrocytów, czyli występowania krwinek o zróżnicowanej objętości, świadczącym o niejednorodności ich populacji. Analiza wskaźnika RDW, jest szczególnie przydatna do odróżnienia niedokrwistości z niedoboru żelaza (*iron deficiency anaemia*, IDA), od niedokrwistości towarzyszącej chorobom przewlekłym (*anaemia of chronic disease*, ACD) lub heterozygotycznej talasemii oraz do zwiększenia

Rycina 1. Schemat blokowy głównych niedokrwistości uwzględniający ich patomechanizm

wykrywalności wczesnego niedoboru żelaza lub kwasu foliowego. Kolejnym ważnym parametrem, oznaczanym coraz częściej w laboratoriach medycznych, jest bezwzględna liczba retikulocytów, czyli prekursorów krwinek czerwonych uwalnianych ze szpiku do krwi obwodowej. Ich liczba odzwierciedla aktywność erytropoetyczną szpiku i pozwala na podział niedokrwistości ze względu na możliwości regeneracyjne szpiku w zakresie m.in. produkcji krwinek czerwonych [1, 12–14, 16, 17].

Wspólnym wykładnikiem niedokrwistości jest występowanie objawów niedotlenienia tkankowego, jednak ich przyczyny i obraz w badaniach laboratoryjnych są często zdecydowanie odmienne. Na podstawie wnikliwej oceny podstawowych parametrów morfologicznych, w tym wielkości krwinek czerwonych i retikulocytozy, można zawęzić

Tabela 4. Zmiany parametrów czerwonych (MCV i MCH) w przebiegu najczęściej występujących niedokrwistości

Mikrocyt niedobarwliwy	Normocyt normobarwliwy	Makrocyt normobarwliwy
MCV obniżone ↓ MCH obniżone ↓	MCV prawidłowe N MCH prawidłowe N	MCV podwyższone ↑ MCH podwyższone ↑
Niedokrwistości: – syderopeniczne – długotrwała ACD – niektóre wrodzone (talasemie, hemoglobinopatie) – polekowe	Niedokrwistości: – hemolityczne – chorób przelekłych – aplastyczna, – syderoblastyczna – polekowe	Niedokrwistości: – megaloblastyczne z niedoboru witaminy B ₁₂ i/lub kwasu foliowego – polekowe

MCV – średnia objętość erytrocytów; MCH – średnia zawartość hemoglobiny w erytrocytach; ACD – niedokrwistość towarzysząca chorobom przewlekłym

zakres niezbędnych dodatkowych badań laboratoryjnych. Jednak w wielu przypadkach do prawidłowego rozpoznania przyczyn niedokrwistości i skutecznego leczenia konieczne jest wykonanie licznych badań specjalistycznych, np. badania szpiku kostnego, których omówienie przekracza ramy niniejszego artykułu. W diagnostyce różnicowej niedokrwistości najczęściej konieczne jest wykonanie niektórych badań biochemicznych (przedstawionych w tabeli 3), które pozwalają na ocenę gospodarki żelazowej organizmu – głównego czynnika warunkującego efektywną erytropozę, ocenę zasobów witamin związanych z syntezą kwasów nukleinowych (witaminy B₁₂ i kwasu foliowego) i/lub wykrycie stanu zapalnego w organizmie, w sytuacji, kiedy niedokrwistość rozwija się wtórnie do postępów choroby podstawowej [1, 18]. Z uwagi, że zasadniczo przyczyny, przebieg, objawy i schematy diagnostyczne najczęstszych rodzajów niedokrwistości nie zmieniają się od lat, są dobrze opisane, w tym również w pracach zamieszczonych na łamach Farmacji Polskiej, nie będą one w niniejszej pracy szczegółowo omawiane [19, 20]. Zostaną one przedstawione w opisie grup leków mogących indukować określony rodzaj niedokrwistości, co opisano w kolejnym rozdziale, natomiast w tabeli 5 w schematyczny sposób przedstawiono zestawienie najważniejszych cech hematologicznych, biochemicznych i objawów somatycznych najczęściej występujących niedokrwistości.

Niedokrwistości indukowane lekami

Czynnikami związanymi z zaburzeniami wytwarzania krwinek czerwonych oraz ich strukturze, żywotności, oporności na czynniki hemolityczne, indukującymi niedokrwistość są również działania niepożądane stosowanych leków. Zdarza się, że potencjał wywoływania zaburzeń krwiotworzenia w szpiku i modyfikacji czasu przeżycia krwinek we krwi obwodowej przez dany lek ujawnia się dopiero po dopuszczeniu i wprowadzeniu do obrotu danego produktu leczniczego i zastosowania go u konkretnego chorego [21, 22]. Wśród najważniejszych i najczęstszych zaburzeń hematologicznych obserwowanych podczas farmakoterapii wymienia się: zaburzenia krzepnięcia i wynikające z nich powikłania krwotoczne, zaburzenia liczby krwinek białych (leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, leukocytoza, eozynofilia), płytek krwi (małopłytkowość) oraz zaburzenia liczby i jakości krwinek czerwonych, co bezpośrednio związane jest z występowaniem, rodzajem i nasileniem niedokrwistości. Należy również zwrócić uwagę na ryzyko wywoływania zaburzeń hemolitycznych związane z częstym stosowaniem polifarmakoterapii. Działanie to może sumować się w ramach politerapii kilku współistniejących schorzeń, zwłaszcza przewlekłych, co jest charakterystyczne dla niedokrwistości chorób przewlekłych. Również przewlekłe lub częste spożywanie alkoholu sprzyja występowaniu zaburzeń hematologicznych. Powikłania hematologiczne

Tabela 5. Zestawienie zmian najważniejszych cech hematologicznych oraz oznaczanych parametrów biochemicznych i objawów somatycznych najczęściej występujących niedokrwistości

	MCV	MCH	Rt	Obraz erytrocytów w rozmazie krwi obwodowej	Najważniejsze parametry biochemiczne	Charakterystyczne objawy somatyczne
Niedokrwistość z niedoboru żelaza	↓	↓	↑	mikrocyty, niedobarwliwe	Fe, ferrytyna, transferyna	suchość skóry łamliwość włosów i paznokci; niebieskie zabarwienie białkówki
Niedokrwistość chorób przewlekłych	N	N	↓	normocyty normobarwliwe	transferyna, sTfR	brak
Niedokrwistość hemolityczna	N	N	↑↑	normocyty normobarwliwe	bilirubina, haptoglobina	zażółcenie powłok skórnych; ciemne zabarwienie moczu i kału
Niedokrwistość z niedoboru witaminy B ₁₂	↑↑	↑	↓	megalocyty hiperchromiczne, hipersegmentacja jąder neutrofilów	witamina B ₁₂ , homocysteina w surowicy	objawy neurologiczne; słomkowe zabarwienie skóry
Niedokrwistość z niedoboru kwasu foliowego	↑	↑	↓	makrocyty hiperchromiczne	kwas foliowy, homocysteina	słomkowe zabarwienie skóry
Niedokrwistość apalastyczna	N	N	↓↓	zmniejszenie liczby komórek układu białokrwinkowego, czerwonych i płytkowego; konieczna biopsja szpiku kostnego	brak	częste infekcje bakteryjne i grzybicze

MCV – średnia objętość erytrocytów; MCH – średnia zawartość hemoglobiny w erytrocytach; Rt – retikulocyty

stanowią od 5 do 10% wszystkich powikłań farmakoterapii. Wskazuje się, że wśród wszystkich przypadków zakończonych zgonem chorego ich odsetek dochodzi nawet do 50%, a agranulocytoza oraz niedokrwistość aplastyczna są związane z najwyższą śmiertelnością [2, 4, 21, 23, 24]. Podkreśleniem ważności problemu niedokrwistości indukowanej przez leki jest wyodrębnienie jako odrębnej jednostki chorobowej anemii hemolitycznej indukowanej lekami (*drug-induced immune haemolytic anaemia*, DIHA). Jest to szczególnie istotne, ponieważ w większości przypadków po stwierdzeniu tego typu niedokrwistości jedynym skutecznym sposobem leczenia jest zaprzestanie stosowania danego leku [25].

Oprócz stosunkowo dobrze poznanego niekorzystnego działania leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych, indukującego zaburzenia hematologiczne, działania niekorzystne innych leków nie zawsze są do końca poznane. Schematy leczenia przeciwnowotworowego obligatoryjnie wymagają wykonywania laboratoryjnych badań hematologicznych przed każdym kolejnym cyklem podania leku, a ich wyniki determinują podjęcie przez lekarza decyzji terapeutycznych i kwalifikacji pacjenta do dalszego leczenia [5–7]. Podczas stosowania leków indukujących zaburzenia hematologiczne, oprócz przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania i dawkowania poszczególnych preparatów leczniczych, lekarze zobowiązani są przestrzegać dodatkowych zasad:

- i) powinni uprzedzać pacjentów o możliwości wystąpienia powikłań hematologicznych,
- ii) powinni monitorować występowanie wczesnych objawów zaburzeń hematologicznych, których pojawienie się jest wskazaniem do wykonania oceny morfologii krwi obwodowej i ewentualnie dalszej ukierunkowanej diagnostyki,
- iii) powinni zwracać uwagę na stosowaną polifarmakoterapię i możliwe tzw. oddziaływania krzyżowe leków stosowanych w leczeniu chorób współistniejących [7, 21, 26].

Należy również zwrócić uwagę, że istotnym, trudnym do monitorowania czynnikiem indukującym niedokrwistość jest narastający trend „samowolnego” i niekontrolowanego stosowania przez pacjentów różnych leków, zwłaszcza tych dostępnych bez recepty (*over-the-counter drug*, OTC), a szczególnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz innych wydawanych bez recepty produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu pozaaptecznego [27–29].

Do leków o znanym działaniu indukującym zaburzenia hematologiczne należą cytostatyki i leki immunosupresyjne oraz NLPZ, a większość zaburzeń hematologicznych występujących na skutek ich stosowania ujawnia się już w pierwszych trzech

tygodniach po rozpoczęciu leczenia, czemu towarzyszy agranulocytoza, czyli zmniejszenie liczby neutrofilii. Znane są jednak przypadki wystąpienia poważnych zaburzeń hematologicznych dopiero po wielu latach regularnego przyjmowania leku o potencjalnym szkodliwym wpływie na erytropozę. Zaburzenia hematologiczne związane z farmakoterapią, z wyjątkiem niedokrwistości aplastycznej powodującej hipoplazję lub aplazję szpiku prowadzącą do pancytopenii, czyli obniżenia liczby komórek wszystkich linii komórek krwi – erytrocytów, leukocytów i trombocytów, ustępują zwykle po zaprzestaniu terapii danym lekiem [11, 21, 22]. Spośród najczęściej pojawiających się niedokrwistości wywołanych niekorzystnym lub toksycznym działaniem leków należy wymienić przede wszystkim niedokrwistości aplastyczne, niedokrwistości immunohemolityczne oraz hemolityczne (przebiegające z utlenieniem i denaturacją hemoglobiny, występujące u osób z niektórymi erytroenzymopatiami oraz bez erytroenzymopatii lub u osób z niektórymi hemoglobinopatiami), niedokrwistości megaloblastyczne oraz grupę innych rodzajów niedokrwistości polekowych (syderoblastyczne i z niedoboru żelaza) [21, 30]. W tabeli 6 zestawiono grupy leków dostępne w obrocie farmaceutycznym w Polsce, wskazywane mechanizmy działania oraz rodzaj niedokrwistości przez nie indukowanych, co zostało opracowane w oparciu o aktualny Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych dopuszczonych do obrotu na terenie Polski oraz dane pochodzące ze strony Europejskiej Agencji Leków [8, 9].

Niedokrwistość aplastyczna jest najgroźniejszą postacią niedokrwistości polekowej, gdyż powoduje uszkodzenia szpiku kostnego, co skutkuje zaburzeniem wytwarzania wszystkich linii komórkowych, nie tylko erytrocytów. Dane szacunkowe wskazują, że występuje ona stosunkowo rzadko, stanowiąc ok. 0,5% wszystkich rodzajów niedokrwistości polekowych, jednak większość przypadków stanowią tzw. samoistne niedokrwistości aplastyczne będące skutkiem nierozpoznanego stosowania leków. Uwagę należy również zwrócić na wynikającą z cech osobniczych zwiększoną wrażliwość niektórych osób na uszkodzenia komórek macierzystych szpiku przez potencjalnie toksyczne czynniki, zwłaszcza u osób z taką podatnością uwarunkowaną genetycznie (tzw. zjawisko idiosynkrazji). U takich osób niedokrwistość aplastyczna może pojawić się nawet już po względnie małych dawkach terapeutycznych leku. Jednak ten typ niedokrwistości może się rozwinąć u każdego chorego leczonego potencjalnie szkodliwym lekiem w dostatecznie dużej dawce przez odpowiednio długi okres [4, 23, 31, 32].

Polekowe niedokrwistości hemolityczne są liczną grupą zaburzeń, które mogą powstawać na drodze dwóch głównych mechanizmów: immunizacji, i są

Tabela 6. Zestawienie grup leków mogących wywoływać niedokrwistości oraz mechanizmy mogące wywołać poszczególne rodzaje niedokrwistości

Niedokrwistość	Mechanizm indukowania zaburzeń	Grupy leków
Niedokrwistość aplastyczna	<ul style="list-style-type: none"> · uszkodzenie pluripotencjalnej komórki pnia szpiku (macierzystej) · reakcje immunologiczne (wydzielanie cytokin i aktywacja limfocytów cytotoksycznych) – zahamowanie proliferacji komórek macierzystych i progenitorowych oraz indukcja apoptozy 	<p>Cytostatyki:</p> <ul style="list-style-type: none"> · środki alkilujące: <ul style="list-style-type: none"> – busulfan – melfalan – cyklofosfamid · antymetabolity: <ul style="list-style-type: none"> o analogi nukleotydów: <ul style="list-style-type: none"> – fluorouracyl – cytarabina – gemcytabina – merkaptopryna o antagoniści kwasu foliowego: <ul style="list-style-type: none"> – metotrexat o pochodne nitrozomocznika: <ul style="list-style-type: none"> – fotemustyna o środki antymitotyczne: <ul style="list-style-type: none"> – winikrystyna – winblastyna – kolchicina o antracykliny: <ul style="list-style-type: none"> – dokсорubicyna <p>Antybiotyki</p> <ul style="list-style-type: none"> · chloramfenikol <p>Chemioterapeutyki</p> <ul style="list-style-type: none"> · sulfonamidy: <ul style="list-style-type: none"> – sulfametoksazol – sulfatiazol <p>NLPZ</p> <ul style="list-style-type: none"> · pochodne pirazonu: <ul style="list-style-type: none"> – fenylbutazon – metamizol · diklofenak <p>Przeciwreumatyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> · sole złota <p>Inne</p> <ul style="list-style-type: none"> · kaptopril · felbamat · imatynib · tiklopidyna
Wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego	<ul style="list-style-type: none"> · selektywne zahamowanie erytropoezy szpikowej 	<p>Stosowane w leczeniu dny moczanowej</p> <ul style="list-style-type: none"> · allopurinol · kolchicina <p>Przeciwdrgawkowe</p> <ul style="list-style-type: none"> · karbamazepina · fenobarbital · walproinian sodu <p>Antybiotyki</p> <ul style="list-style-type: none"> · chloramfenikol · linezolid · penicylina · cefalotyna <p>Przeciwgruźlicze</p> <ul style="list-style-type: none"> · izoniazyd · rifampicyna <p>NLPZ</p> <ul style="list-style-type: none"> · fenylbutazon · kwas acetylosalicylowy <p>Cytostatyki</p> <ul style="list-style-type: none"> · azatiopryna <p>Immunosupresyjne</p> <ul style="list-style-type: none"> · mykofenolan mofetylu · takrolimus <p>Przeciw nadciśnieniowe</p> <ul style="list-style-type: none"> · metylodopa <p>Hormonalne</p> <ul style="list-style-type: none"> · chlormadinon · estrogeny <p>Przeciw tarczycowe</p> <ul style="list-style-type: none"> · karbimazol

Tabela 6. Zestawienie grup leków mogących wywoływać niedokrwistości oraz mechanizmy mogące wywołać poszczególne rodzaje niedokrwistości (cd.)

Niedokrwistość	Mechanizm indukowania zaburzeń	Grupy leków
Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego (cd.)	· selektywne zahamowanie erytropoezy szpikowej (cd.)	Chemioterapeutyki <ul style="list-style-type: none"> · dapson* · sulfonamidy: <ul style="list-style-type: none"> – sulfatiazol Przeciwwreumatyczne: <ul style="list-style-type: none"> · sulfasalazyna · penicylamina · sole złota Przeciwmalaryczne <ul style="list-style-type: none"> · pirymetamina · mepakryna Anestetyki <ul style="list-style-type: none"> · halotan Przeciwzakrzepowe <ul style="list-style-type: none"> · heparyna Przeciwarytmiczne <ul style="list-style-type: none"> · prokainamid Przeciwvirusowe <ul style="list-style-type: none"> · zydowudyna · lamiwudyna · fludarabina Przecocukrzycowe <ul style="list-style-type: none"> · tolbutamid
Niedokrwistość immunohemolityczna	<ul style="list-style-type: none"> · mechanizm haptenowy · lek lub jego metabolity wiążą się silnie z białkami błony erycyta tworząc kompleksy haptenu-białko, przeciw którym w ustroju powstają przeciwciała 	Antybiotyki: <ul style="list-style-type: none"> · penicyliny: <ul style="list-style-type: none"> – penicylina benzylowa – metycylina – ampicilina · cefalosporyny: <ul style="list-style-type: none"> – cefalotyna – cefotaksym – cefotetan · interferon alfa · insulina
Niedokrwistość immunohemolityczna	<ul style="list-style-type: none"> · mechanizm tworzenia kompleksów immunologicznych · Lek lub jego metabolit w połączeniu z makrocząsteczkami organizmu, powoduje powstanie przeciwciał swoistych dla danego leku. Przy ponownym podaniu leku powstają kompleksy lek-przeciwciała, które zostają zaabsorbowane na erytrocytach. 	Przeciwmalaryczne <ul style="list-style-type: none"> · chinina Przeciwarytmiczne <ul style="list-style-type: none"> · chinidyna Tuberkulostatyki <ul style="list-style-type: none"> · izoniazyd · ryfampicyna Antybiotyki <ul style="list-style-type: none"> · cefalosporyny: <ul style="list-style-type: none"> – cefotaksym – ceftriakson · tetracykliny: <ul style="list-style-type: none"> – doksyklina · aminoglikozydy: <ul style="list-style-type: none"> – streptomycyna Chemioterapeutyki <ul style="list-style-type: none"> · sulfonamidy Leki moczopędne <ul style="list-style-type: none"> · hydrochlorotiazyd Leki antyhistaminowe <ul style="list-style-type: none"> · antagoniści rec. H₂ <ul style="list-style-type: none"> – ranitydyna – famotydyna Przeciwpsychotyczne <ul style="list-style-type: none"> · chlorpromazyna Cytostatyki <ul style="list-style-type: none"> · melfalan · 5-fluorouracyl Przeciw cukrzycowe <ul style="list-style-type: none"> · insulina · poch. sulfonilomocznika: <ul style="list-style-type: none"> – tolbutamid – glibenklamid NLPZ <ul style="list-style-type: none"> · ibuprofen Przeciw nadciśnieniowe <ul style="list-style-type: none"> · hydralazyna Przeciwtrąpczycowe <ul style="list-style-type: none"> · karbimazol

Tabela 6. Zestawienie grup leków mogących wywoływać niedokrwistości oraz mechanizmy mogące wywołać poszczególne rodzaje niedokrwistości (cd.)

Niedokrwistość	Mechanizm indukowania zaburzeń	Grupy leków
Niedokrwistość immunohemolityczna	<ul style="list-style-type: none"> mechanizm autoprzeciwciał Pod wpływem zastosowanych leków w ustroju powstają autoprzeciwciała należące do immunoglobulin G (IgG) skierowane przeciw antygenom krwinek czerwonych 	Przeciwnadciśnieniowe <ul style="list-style-type: none"> hydrałazyna metylodopa Przeciwrtarczycowe <ul style="list-style-type: none"> karbimazol NLPZ <ul style="list-style-type: none"> ibuprofen kwas mefenamowy diklofenak Przeciwparkinsonowe <ul style="list-style-type: none"> L – dopa Przeciwarytmiczne <ul style="list-style-type: none"> prokainamid Alkaloidy sporyszu <ul style="list-style-type: none"> metysergid Neuroleptyki <ul style="list-style-type: none"> tiorydazyna Interferon alfa
Niedokrwistości hemolityczne	<ul style="list-style-type: none"> przebiegające z utlenieniem i denaturacją hemoglobiny <ul style="list-style-type: none"> w niedoborze dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej erytrocytów, niektóre erytroenzymopatie lub ich brak niektóre hemoglobinopatie 	Środki przeciwmalaryczne <ul style="list-style-type: none"> prymachina Chemioterapeutyki <ul style="list-style-type: none"> sulfonamidy: <ul style="list-style-type: none"> sulfacetamid sulfanilamid sulfametoksazol sulfony: <ul style="list-style-type: none"> dapsone* chinolony: <ul style="list-style-type: none"> ciprofloksacyna ofloksacyna norfloksacyna po pochodne nitrofuranu: <ul style="list-style-type: none"> nitrofurantoina furazolidon Cytostatyki: <ul style="list-style-type: none"> antracykliny: <ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna cis-platyna Przeciwrtarczycowe: <ul style="list-style-type: none"> propylotiouracyl Przeciwczukrzycowe <ul style="list-style-type: none"> glibenclamid Przeciwwirusowe <ul style="list-style-type: none"> rybawiryna Inne <ul style="list-style-type: none"> rasburykaza witamina c witamina k
Niedokrwistość megaloblastyczna	<ul style="list-style-type: none"> Interferujące z metabolizmem folianów 	Antagoniści folianów <ul style="list-style-type: none"> metotreksat trimetoprim sulfametoksazol Przeciwmalaryczne <ul style="list-style-type: none"> pirymetamina Przeciwrgawkowe <ul style="list-style-type: none"> prymidon
	<ul style="list-style-type: none"> Interferujące z syntezą puryn 	Cytostatyki <ul style="list-style-type: none"> antagoniści puryn: <ul style="list-style-type: none"> 6-merkaptopuryna tioguanina azatiopryna

Tabela 6. Zestawienie grup leków mogących wywoływać niedokrwistości oraz mechanizmy mogące wywołać poszczególne rodzaje niedokrwistości (cd.)

Niedokrwistość	Mechanizm indukowania zaburzeń	Grupy leków
Niedokrwistość megaloblastyczna (cd.)	· Interferujące z syntezą pirymidyn	Cytostatyki <ul style="list-style-type: none"> · antagoniści pirymidyn: <ul style="list-style-type: none"> – 5-fluorouracyl – 6-azaurydyna
	· Upośledzające wchłanianie lub/i zużycie kwasu foliowego	Przeciwdrgawkowe <ul style="list-style-type: none"> · fenytoina · prymidon · barbiturany Hormonalne <ul style="list-style-type: none"> · doustne środki antykoncepcyjne Tuberkulostatyki <ul style="list-style-type: none"> · cykloeryna Przeciwcukrzycowe <ul style="list-style-type: none"> · metformina Etanol Aminokwasy <ul style="list-style-type: none"> · glicyna · metionina Chemioterapeutyki <ul style="list-style-type: none"> · nitrofurantoina Przeciwwirusowe <ul style="list-style-type: none"> · zydowudyna
	· Interferujące z metabolizmem witaminy B ₁₂	Cytostatyki <ul style="list-style-type: none"> · analogi nukleotydów <ul style="list-style-type: none"> – cytarabina · środki antymitotyczne: <ul style="list-style-type: none"> – hydroksykarbamid
	· Analogi i pochodne witaminy B ₁₂	<ul style="list-style-type: none"> · L-asparaginaza · karbamazepina · sulfasalazyna
	· Upośledzające wchłanianie lub/i zużycie witaminy B ₁₂	Stosowane w leczeniu dny moczanowej <ul style="list-style-type: none"> · kolchicina Antybiotyki <ul style="list-style-type: none"> · aminoglikozydy <ul style="list-style-type: none"> – neomycyna Etanol Hormonalne <ul style="list-style-type: none"> · doustne środki antykoncepcyjne Przeciw cukrzycowe <ul style="list-style-type: none"> · metformina Anestetyki <ul style="list-style-type: none"> · podtlenek azotu Inhibitory pompy protonowej <ul style="list-style-type: none"> · omeprazol Przeciwhistaminowe <ul style="list-style-type: none"> · antagoniści rec. H₂ <ul style="list-style-type: none"> – ranitydyna – famotydyna Przeciwwirusowe <ul style="list-style-type: none"> · zydowudyna
Inne rodzaje niedokrwistości polekowych – z niedoboru żelaza	· tworzenie trwałych związków z żelazem i utrudnianie wchłaniania z przewodu pokarmowego	NLPZ <ul style="list-style-type: none"> · kwas acetylosalicylowy Leki przeciwzakrzepowe <ul style="list-style-type: none"> · warfaryna · acenokumarol
	· uszkodzenia błony śluzowej i krwawienia	Antybiotyki <ul style="list-style-type: none"> · chloramfenikol · linezolid
– syderoblastyczne	· zaburzenia syntezy hemu, na skutek nadmiernego gromadzenia żelaza w mitochondriach erytrocytów	Tuberkulostatyki <ul style="list-style-type: none"> · cykloeryna · izoniazyd · pirazynamid Etanol Przeciwbólowe <ul style="list-style-type: none"> · paracetamol Przeciwreumatyczne <ul style="list-style-type: none"> · penicylamina

* import docelowy

wtedy określane jako niedokrwistości immunohe-molityczne, lub zaburzeń szlaków metabolicznych prawidłowych lub nieprawidłowych erytrocytów (różnorodne enzymopatie), powodowanych w obu przypadkach przez leki. Ten rodzaj niedokrwistości charakteryzuje się znacznym (nawet 5-krotnym) skróceniem czasu przeżycia erytrocytów. Dane szacunkowe wskazują, iż niedokrwistości immunohe-molityczne w 20% indukowane są przez leki, zaś 90% z nich stanowią niedokrwistości typu autoim-munohemolitycznego. Niedokrwistości należące do tej grupy mogą wystąpić albo po podaniu zwykłych dawek leku potencjalnie toksycznego, po przedaw-kowaniu przypadkowym lub rozmyślnym, mogą także być związane z osobniczą podatnością na lek. Do grupy polekowych niedokrwistości hemolitycz-nych należą:

- i) niedokrwistości hemolityczne u osób z niektórymi wrodzonymi enzymopatiami (wrodzone niedobory enzymów cyklu pentożowego), których erytrocyty są bardziej podatne pod wpływem środków i leków utleniających lub infekcji;
- ii) niedokrwistość hemolityczna u osób bez enzy-mopatii, u których zaburzenie to jest wywoły-wane przez oksydacyjną denaturację hemoglo-biny i innych białek erytrocytów;
- iii) niedokrwistość hemolityczna u osób z niektórymi hemoglobinopatiami, u których niedokrwistość nasila się w wyniku przyjęcia niektórych leków utleniających (podobnie jak w niedoborze enzymów cyklu pentożowego – dehydrogenazy G-6-PD erytrocytów) [4, 21, 33–35].

Kolejnym rodzajem niedokrwistości, związa-nym również z zaburzeniem wytwarzania nowych komórek organizmu, która najwcześniej ujawnia się w szpiku kostnym, dotyczącą głównie zabu-rzenia syntezy DNA, jest polekowa **niedokrwistość megaloblastyczna**. Ten typ niedokrwistości najczę-sciej powodowany jest niedoborem lub zaburze-niem metabolizmu kwasu foliowego i/lub witami-ny B₁₂, składowych niezbędnych do prawidłowego przebiegu procesu syntezy DNA. Wiele leków wy-wołuje ten typ zaburzeń na zasadzie hamowania lub upośledzenia wchłaniania i transportu witaminy B₁₂ i/lub kwasu foliowego lub też hamowania aktyw-ności enzymów redukujących foliany [2, 18, 36].

Inne rodzaje niedokrwistości polekowych mają głównie charakter zaburzeń syderoblastycznych (zaburzeń w metabolizmie żelaza) i syderopenicz-nych (związanych z niedoborem żelaza). Polekowa niedokrwistość z niedoboru żelaza występuje dość rzadko, a przyczyną syderopenii w jej przebiegu może być przewlekłe stosowanie leków tworzą-cych z żelazem ekwimolarne związki komplekso-we o dużej stabilności, które są słabo wchłania-ne z przewodu pokarmowego. Niedokrwistość z niedoboru żelaza obserwowana jest również jako

powikłanie długotrwałego, nieznacznego krwa-wienia na skutek przyjmowania leków przeciw-zapalnych w przebiegu chorób przewlekłych, któ-re nawet w małych dawkach upośledzają agregację krwinek płytkowych i wydłużają czas krwawie-nia. Ponadto leki te mogą powodować owrzodze-nia śluzówki żołądka i być przyczyną strat krwi z przewodu pokarmowego. U kobiet może docho-dzić do zwiększonych strat żelaza z krwią w czasie krwawień miesięcznych. **Niedokrwistość sydero-blastyczna** występuje najczęściej w czasie leczenia środkami powodującymi zaburzenie syntezy hemu i akumulację żelaza w mitochondriach erytrobla-stów na skutek nieprawidłowości w metabolizmie witaminy B₆ lub hamowania aktywności ferroche-latazy [4, 37–39].

Podsumowanie

Występowanie zaburzeń hematologicznych jest jednym z możliwych działań niepożądanych far-makoterapii. Stosowane leki mogą wpływać w róż-ny sposób na te parametry hematologiczne, zarów-no na poziomie zaburzeń funkcji komórek krwi, jak i szpiku kostnego, zarówno układu czerwono-krwi-nkowego, białokrwinkowego oraz płytek krwi. Zaburzenia w układzie czerwono-krwi-nkowym powodują niedokrwistości różnego rodzaju i o różnym nasile-niu, jednak zawsze jest to stan patologiczny powo-dujący wiele różnych objawów klinicznych, a także odchylenia w badaniach laboratoryjnych. Prawi-dłowe rozpoznanie niedokrwistości i znalezienie jej przyczyny jest podstawą skutecznego leczenia, jed-nak należy zwracać uwagę na możliwość wystąpie-nia niedokrwistości również przy stosowaniu ru-tynowej farmakoterapii czy leków OTC. Wiedza na temat możliwości wystąpienia zaburzeń hemato-logicznych jest istotnym aspektem w opiece nad pacjentem i powinna być szeroko propagowana, zarówno wśród farmaceutów pracujących w apte-kach ogólnodostępnych, co stwarza szerokie moż-liwości w zakresie działań prewencyjnych, jak i far-maceutów klinicznych, których rola w opiece nad pacjentem w oddziałach szpitalnych jest szczegól-nie ważna. Mimo że klasyfikacja niedokrwistości nie zmienia od lat, to jednak rozwój metod diagno-stycznych i schematów diagnostycznych pozwala na skuteczniejsze wykrycie i monitorowanie dzia-łań niepożądanych leków w zakresie niedokrwisto-ści polekowych.

Otrzymano: 2018.01.04 · Zaakceptowano: 2018.01.15

Piśmiennictwo

1. Chelstowska M., Warzocha K.: Objawy kliniczne i zmiany laborato-ryjne w diagnostyce różnicowej niedokrwistości. Onkol. Prakt. Klin. 2006, 2: 105–116.

2. Hellman A.: Choroby układu krwiotwórczego. W: Szczekliak A. Choroby wewnętrzne. Wyd. 1. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2006, 1441–1461.
3. Cox A.: Recognition and management of drug-induced blood disorders. *Prescriber* 2007, 18(3): 51–56.
4. Maj S.: Polekowe powikłania hematologiczne. *Post. Nauk Med.* 2000, 4: 17–28.
5. Mariańska B., Fabijańska-Mitek J., Windyga J.: Badania laboratoryjne w hematologii. Wyd. 1 Warszawa: PZWL, 2003.
6. Halka J., Sulek K.: Choroby krwi wywołane przez leki. *Acta Haematol. Pol.* 2010, 41: 131–139.
7. Kancik E., Milaniuk S., Prystupa A., Mosiewicz J.: Powikłania po chemioterapii w praktyce lekarza internisty. *MONZ* 2014, 20(4): 444–448.
8. Centrum informacji o leku. <https://www.leki-informacje.pl/content/zg%C5%82aszanie-niepo%C5%BC%C4%85danych-dzia%C5%82a%C5%84-lek%C3%B3w-wskaz%C3%B3wki> (data dostępu: 23.11.2017).
9. Zasady zgłaszania działań niepożądanych. <http://www.mz.gov.pl/leki/produkty-lecznicze/zasady-zgłaszania-działania-niepożądanych/> (data dostępu: 23.11.2017).
10. World Health Organization: Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO global database on anaemia Geneva, Switzerland. WHO 2008. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43894/1/9789241596657_eng.pdf (data dostępu 11.12.2017).
11. Sikorski T., Marciniowska-Suchowierska E.: Interpretacja wyników badań hematologicznych w praktyce lekarza rodzinnego. *Post. Nauk Med.* 2007, 4: 112–118.
12. Wallach J.: Interpretacja badań laboratoryjnych. Wyd. 1. Warszawa: Medipage 2011.
13. Nowak W., Skotnicki A., Salamańczyk Z.: Podstawy diagnostyki laboratoryjnej. W: Dembińska-Kieć A., Naskalski J. W. Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Wyd. 3. Wrocław: Elsevier Urban & Partner 2009: 423–574.
14. Solnica B.: Badania laboratoryjne. Laboratoryjne wskaźniki gospodarki żelazowej. *Med. Prakt.* 2011, 3: 76–79.
15. Rao KV. cChapter 24. Drug-Induced Hematologic Disorders. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 9e New York, NY: McGraw-Hill; 2014. <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=689§ionid=48811451> (stan z 26.11.2017).
16. Budziszewska K., Sawicki W.: Niedokrwistości hemolityczne – od rozpoznania do skutecznego leczenia. *Acta Haematol. Pol.* 2010, 41: 151–166.
17. Sulek K.: Niedokrwistość z niedoboru żelaza. W: Dmoszyńska A. Wielka interna. Hematologia. Wyd. 1. Warszawa: Medical Tribune Polska 2011: 231–239.
18. Gluck E.H.: Hematologic disorders in the intensive care unit. *Critical Care Unit. Volume 6, part 4*, Zastanówić się jak to ująć http://www.turner-white.com/pdf/brm_CC_pre6_4.pdf (stan z 26.11.2017).
19. Wojtkiewicz M.Z., Sawicki Z., Kucharewicz M.: Niedokrwistości u chorych na niedokrwistości i ich leczenie. *Farm. Pol.* 2007, 63(3): 100–105.
20. Gułaj E., Pawlak D.: Niedokrwistość. *Farm. Pol.* 2007, 63(1): 3–10.
21. Pawełczyk T., Pawełczyk A., Rabe-Jabłońska J.: Hematologiczne działania niepożądane leków psychotropowych – wskazówki dla lekarza praktyka. *Psychiatria* 2011, 8(3): 97–109.
22. Harrison's Practice: Drug Monographs [źródło: Internet]. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2011. <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookId=331> (stan z 4.12.2017)
23. Mintzer D.M., Billet S.N., Chmielewski L.: Drug-Induced Hematologic Syndromes. *Adv. Hematol.* 2009: 495863.
24. Cyłwik B., Daniluk M., Chrostek L., Szmitkowski M.: Wpływ zasobów żelaza na wskaźniki nadużywania alkoholu i alkoholowego uszkodzenia wątroby. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2010, 28: 450–453.
25. Mayer B., Bartolmäs T., Yürek S., Salama A.: Variability of Findings in Drug-Induced Immune Haemolytic Anaemia: Experience over 20 Years in a Single Centre. *Transfus. Med. Hemother.* 2015, 42: 333–339.
26. Podolak-Dawidziak M., Dwilewicz-Trojaczek J.: Kliniczne znaczenie niedokrwistości towarzyszącej chorobie nowotworowej. *Onkol. Prakt. Klin.* 2005, 1: 211–216.
27. Styszyński A.: Niedokrwistość stanu zapalnego u osób starszych. Część II. Dział chorób uwarunkowanych wiekiem, możliwości diagnostyczne i terapeutyczne. *Geriatrics* 2013, 7: 1–8.
28. Wesołowski A., Woźniak A., Sawicka E.: Pozaapteczna sprzedaż leków OTC – opinie pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej na temat wybranych zagadnień. *Farm. Pol.* 2015, 71(11): 665–669.
29. Jurkowska K., Kaszczyszyn M., Kowalczyk K., Okoń P., Sawicka E.: Powszechność oraz sposoby stosowania popularnych leków przeciwbólowych: kwasu acetylosalicylowego, ibuprofenu i paracetamolu (badanie ankietowe). *Farm. Pol.* 2016, 72(10): 638–643.
30. Renard D., Rosselet A.: Drug-induced hemolytic anemia: Pharmacological aspects. *Transfus. Clin. Biol.* 2017, 24(3): 110–114.
31. Gupta V., Kumar A., Saini I., Saxena A.K.: Cytogenetic profile of aplastic anaemia in Indian children. *Indian J. Med. Res.* 2013, 137(3): 502–506.
32. Snyder R.: The bone marrow niche, stem cells, and leukemia: impact of drugs, chemicals, and the environment. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2014, 1310: 1–6.
33. Pierce A., Nester T., Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists: Pathology Consultation on Drug-Induced Hemolytic Anemia. *Am. J. Clin. Pathol.* 2011, 136: 7–12.
34. Sarkar R.S., Philip J., Mallhi R.S., Jain N.: Drug-induced immune hemolytic anemia (Direct Antiglobulin Test positive). *Med. J. Armed Forces India* 2013, 69(2): 190–192.
35. Hill Q.A., Stamps R., Massey E., Grainger J.D., Provan D., Hill A.: Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br. J. Haematol.* 2017, 177: 208–220.
36. Alzu'bi A.A.: Simvastatin-Induced Pleuro-Pericardial Effusion and Megaloblastic Anemia. *J. Gen. Pract.* 2015, 3: 198.
37. Kurpas D., Steciwko A.: Niedokrwistości niedoborowe w praktyce lekarza rodzinnego. *Terapia* 2008, 2: 75–81.
38. Kurt R., Yilmaz I., Ermis F., Kalayoglu Besisik S., Polat N., Elitok A., Oflaz H., Karan M.A.: Folic acid and vitamin B supplementation improves coronary flow reserve in elderly subject with vitamin B12 deficiency. *Arch. Med. Res.* 2010, 41(5): 369–372.
39. Orlicz-Szczęsna G., Żelazowska-Posiej J., Kucharska K.: Niedokrwistość z niedoboru żelaza. *Curr. Probl. Psychiatry* 2011, 12(4): 590–594.