

Praktické lékárenství

2016

3^E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 12 | 2016

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Poškození sliznice trávicího traktu nesteroidními antiflogistiky

Terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě

Moderní antihistaminika v léčbě alergie – současné trendy v symptomatické terapii alergických onemocnění

SAMOLÉČBA

Samoléčba očních potíží – s čím může pomoci lékárník?



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu Praktické lékařství.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu Praktické lékařství

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

- ▶ bonusové články
- ▶ abstrakta z kongresů
- ▶ celé prezentace...

... a co papír neumí

- ▶ videa z kongresů
- ▶ vyhledávání v článcích
- ▶ odkazy na web...

AKTUÁLNÍ FAMAKOTERAPIE

- 3** Pavel Svoboda, Petr Dítě

Poškození sliznice trávicího traktu nesteroidními antiflogistiky

- 10** Jana Koželuhová, Karel Balihar, Eva Janská,
Lucie Fremundová, Martin Matějovič

Terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě

- 20** Jaroslava Braunová, Mojmír Račanský
**Moderní antihistaminika v léčbě alergie –
současné trendy v symptomatické terapii
alergických onemocnění**

SAMOLÉČBA

- 29** Milan Odehnal, Jiří Malec

Samoléčba očních potíží – s čím může pomoci lékárník?



Poškození sliznice trávicího traktu nesteroidními antiflogistiky

Pavel Svoboda, Petr Dítě

Interní klinika FN Ostrava, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) jsou léky s častými vedlejšími účinky, v České republice je jimi léčeno asi 500 000–600 000 osob a nejméně 300 jich ročně zemře na komplikace této léčby. Gastropatie z NSAID je charakterizována přítomností slizničních změn v žaludku nebo duodenu, jako jsou eroze a petechie (50 %), vředy (5–30 %), afty, erytém sliznice, nebo se projeví rovnou komplikací (1–2 %), zejm. krvácením do horního gastrointestinálního traktu, event. perforací. Klinicky se projeví jako dyspeptický syndrom nebo anémie. Mezi subjektivními potížemi a endoskopickým obrazem je však nízká korelace. V léčbě se doporučuje vysadit nebo redukovat dávku NSAID, vyšetřit a event. přeléčit *Helicobacter pylori*, podávat inhibitory protonové pumpy. Enteropatie z NSAID zahrnuje změnu permeability stěny střeva, vředy, striktury, krvácení nebo perforaci. Projevit se mohou jako okultní krvácení s rozvojem anémie nebo ztráta bílkovin se vznikem hypalbuminémie, průjemy, váhovým úbytkem. Striktura může způsobit kolikovitě bolesti břicha až subileózní stav. Zánětlivé změny a okultní krvácení jsou redukovány metronidazolem. V léčbě se také používá sulfasalazin nebo probiotika. Vzhledem k těmto okolnostem je třeba u každého pacienta uvážlivě indikovat podávání nesteroidních antiflogistik.

Klíčová slova: peptický vřed, nesteroidní antiflogistika, NSAID, gastropatie, enteropatie, gastrointestinální trakt.

The Damage of Gastrointestinal Tract Mucosa Caused by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents and Other Drugs

Nonsteroidal anti-inflammatory agents are drugs that are frequently linked to side effects; in the Czech Republic approximately 500 000–600 000 persons use them for treatment and at least 300 patients a year die from complications caused by the treatment. NSAID-related gastropathy

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Pavel Svoboda, Ph.D., pavel.svoboda@fno.cz

Interní klinika – endoskopie Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava Poruba

Převzato z Interní Med. 2015; 17(5): 230–232



manifests itself in the appearance of gastric or duodenal mucosa alterations such as erosions and petechia (50%), ulcers (5–30%), aphthae, mucosal erythema, or in complications (1–2%), particularly in upper GIT bleeding and perforation. Clinical effects include dyspeptic syndrome or anaemia. There is, however, low correlation between subjective symptoms and the endoscopic picture. Recommended treatment consists in the discontinuation or reduction of the use of NSAID, testing for and treating *Helicobacter pylori*, and the administration of proton-pump inhibitors. NSAID-related enteropathy includes alterations in intestinal permeability, ulcers, strictures, bleeding, or perforation. The condition may manifest itself in occult bleeding and the development of anaemia, or in the loss of proteins and the appearance of hypalbuminemia, diarrhoea, weight loss. Strictures may cause colicky abdominal pain or a subileus condition. Inflammatory alterations and occult bleeding are reduced by metronidazole. The therapy also employs sulfasalazine and probiotics. Due to these factors the indication for the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs should always be carefully considered.

Key words: peptic ulcer, non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID, gastropathy, enteropathy, gastrointestinal tract.

Úvod

S nežádoucími účinky léků se setkáváme v lékařské praxi denně, někdy jsou tyto vedlejší účinky mírné, jindy klinicky závažnější. Zdrojem informací o nežádoucích účincích léků jsou lékové studie a po jejich uvedení na trh zejména zdravotníci pracovníci a pacienti. Je žádoucí hlásit nejen podezření na závažný a neočekávaný nežádoucí účinek léčivého přípravku, ale i jeho zneužití či nesprávné použití, předávkování, nebo podezření na lékovou interakci, teratogenní efekt nebo neúčinnost přípravku. Z nežádoucích účinků nejčastěji vidáme manifestace kožní (42 %), neurologické (14 %) a gastrointestinální (GIT) (13 %). Mezi léky, u kterých bývají vedlejší účinky nejčastější, se řadí antibiotika a nesteroidní antiflogistika (1). Právě NSAID mají v gastroenterologii významný podíl na nežádoucích účincích, proto se na ně zaměříme.

Nesteroidní antiflogistika

NSAID jsou léky, které mají dlouhou historii (tabulka 1) a díky účinkům protizánětlivým, analgetickým a antipyretickým jsou velmi často používány.

Odhaduje se, že tyto léky užívá přes 30 % starších lidí pravidelně, až 70 % příležitostně alespoň jedenkrát týdně (2). Lze předpokládat, že v České republice je jimi léčeno asi 500 000 – 600 000 osob a nejméně 300 jich ročně zemře na komplikace vyvolané NSAID.

Mechanismus účinku NSAID

Působení NSAID na sliznici GIT je zprostředkováno dvěma mechanismy. Hlavním mechanismem účinku je potlačení tvorby prostaglandinů a leukotrienů tím, že reverzibilně inhibují cyklooxygenázu (COX). Existují dvě izoformy COX. COX-1 se tvoří ve všech tkáních a vytváří prostaglandiny, které regulují protektivní mechanismy sliznice (žaludeční hlen, mikrocirkulaci, alkalickou sekreci, regenerační schopnost sliznice). COX-2 je odpovědná za tvorbu prostaglandinů, které zprostředkují zánět a bolest. Nedostatečná tvorba cytoprotektivních prostaglandinů vede ke snížení obranyschopnosti sliznice žaludku a následné převaze agresivních složek, kterými jsou kyselina chlorovodíková, pepsin a žluč.

Tab. 1. Stručná historie NSAID

Nesteroidní antiflogistikum	Doba objevu
ASA	1897
Fenylbutazon	1952
Indometacin, ibuprofen	60. léta 20. století
Diklofenak	70. léta 20. Století
Koxiby	90. léta 20. století

Podle inhibice jednotlivých forem cyklooxygenázy se NSAID dělí do čtyř skupin. K selektivním inhibitorům COX-1 patří kyselina acetylsalicylová (ASA) v dávce do 200 mg/den. NSAID, která blokují obě cyklooxygenázy, označujeme jako neselektivní, ty, které blokují jen COX-2, jako selektivní neboli koxiby. NSAID, která působí převážně na COX-2, ale částečně i COX-1, řadíme k preferenčním. Koxiby byly vyvinuty, aby se snížil výskyt nežádoucích účinků v oblasti GIT. Rozdělení jednotlivých NSAID dle ovlivnění příslušné COX ukazuje tabulka 2.

Druhým mechanismem je lokální účinek ASA a některých NSAID. Jedná se o slabé kyseliny, které po perorálním podání v silně kyselém žaludečním prostředí nemohou disociovat, zůstávají v elektroneutrálním stavu a velmi dobře prostupují podle koncentračního gradientu přes membrány epitelálních buněk žaludeční sliznice. Intracelulární acidóza následně vede k zániku buňky. Oba dva mechanismy ve svém důsledku vedou ke vzniku slizničních změn v oblasti gastroduodena, jež označujeme jako gastropatii z NSAID.

Otázkou zůstává význam *Helicobacter pylori* u gastropatií z NSAID. Zdá se, že NSAID a *H. pylori* představují dva nezávislé rizikové faktory pro peptický vřed s nejasným vzájemným působením.

Gastropatie z NSAID

Podávání NSAID je provázeno poměrně častým výskytem nežádoucích účinků v oblasti gastrointestinálního traktu. Různé dyspeptické obtíže má až 40 % uživatelů NSAID (3). Riziko komplikací lineárně narůstá v prvním roce podávání a pak zůstává konstantní (4). Gastropatie z NSAID je charakterizována přítomností slizničních změn v žaludku nebo duodenu zjištěných při endoskopickém vyšetření. Rizikové faktory a míru rizika NSAID vředů shrnuje tabulka 3. Eroze a petechie bývají přítomny v 50 %, vředy v 5–30 % (5). NSAID gastropatie se může projevit i jako afty, erytém sliznice nebo rovnou komplikací, zejm. krvácením do horního GIT. Vážné komplikace, jako perforace nebo krvácení (tabulka 4), postihují 1–2 % jejich uživatelů, mortalita v těchto případech se pohybuje mezi 10–15 % a stoupá s věkem (6). Je třeba zdůraznit, že život ohrožující komplikace může být první známkou NSAID gastropatie.

Nežádoucí účinky se projevují jako nechutenství, říhání, nauzea, zvracení, pyróza, diskomfort nebo bolest břicha, event. jako anémie z chronických krevních ztrát. Mezi subjektivními potížemi a endoskopickým obrazem v horním trávicím traktu je však nízká korelace. 35–50 % pacientů s dyspepsiemi po NSAID má normální endoskopický nález. Na druhou stranu 85 % vředů gastroduodena je při užívání NSAID asymptomatických. Subjektivní potíže bez přítomnosti endoskopických změn na sliznici horního GIT nepovažujeme za NSAID gastropatii. Četnost NSAID gastropatií a jejich komplikací se stále zvyšuje. V roce 1993 tvořily vředy po NSAID či ASA 1/3 všech peptických lézí gastroduodena, v roce 2003 již 50 %. Zatímco mortalita krvácení z *H. pylori* pozitivních vředů klesá, tak mortalita krvácení z NSAID vředů roste (14 % v letech 1966–1997, resp. 20 % od roku 1997 do současnosti). Důvody pro tento nepříznivý vývoj jsou jistě komplexní



a může se na tom podílet nadužívání NSAID, kombinace NSAID s antikoagulancii a antiagregancii, nízká adherence k profylaxi NSAID gastropatie, prodlužující se věk a s tím spojená polymorbidita (7).

Jednotlivá NSAID se liší rizikem vzniku komplikací. Riziko gastropatie u klasických NSAID stoupá od ibuprofenu, přes diklofenac, ASA, indometacin až po ketoprofen. ASA je silným COX-1 inhibitorem a nežádoucí účinky mohou vzniknout po jakékoliv její dávce. Terapie ASA je spojena s 2–3násobným zvýšením rizika krvácení do GIT, a to bez ohledu na technologickou úpravu tablet (8). U preferenčních COX-2 inhibitorů (např. nimesulid, meloxicam, nabumeton) je riziko NSAID gastropatie sníženo o 15–20 %.

Diagnostika gastropatie z NSAID

Je založena na pečlivém odebrání zejména osobní a farmakologické anamnézy. Většina nemocných nepovažuje NSAID za léky, spontánně se o nich nezmíní, a proto se musíme cíleně ptát na užívání NSAID a ASA, ale i jiných léků, jako jsou kortikoidy, antikoagulancia, antiagregancia nebo antidepressiva. Klíčovou vyšetřovací metodou horního trávicího traktu je dnes endoskopie. Rentgenologické vyšetřovací metody nebo sonografie mají spíše význam doplňující nebo diferenciálně diagnostický.

Léčba a prevence gastropatie z NSAID

V léčbě se uplatňují tyto principy: vysadit nebo redukovat dávku NSAID, vyšetřit a event. přeléčit *Helicobacter pylori*, podávat inhibitory protonové pumpy (PPI), např. omeprazol 40 mg/den. Pokud se NSAID nevysadí, může se hojení vředů komplikovat. V průběhu léčby se nedoporučují ani koxiby. Koxiby blokují angiogenezi, která představuje základní předpoklad úspěšného hojení erozí a vředů, takže mohou prodlužovat jejich hojení (9).

Tab. 2. Rozdělení NSAID

Selektivní inhibitory COX-1	Kyselina acetylsalicylová do 200mg/den
Neselektivní inhibitory COX-1 a COX-2	Diklofenak, ibuprofen, piroxikam, ketoprofen, indometacin, ASA nad 500 mg/den
Preferenční inhibitory COX-2	Meloxicam, nimesulid, nabumeton
Selektivní inhibitory COX-2	Celecoxib, rofekoxib, valdecoxib, parecoxib

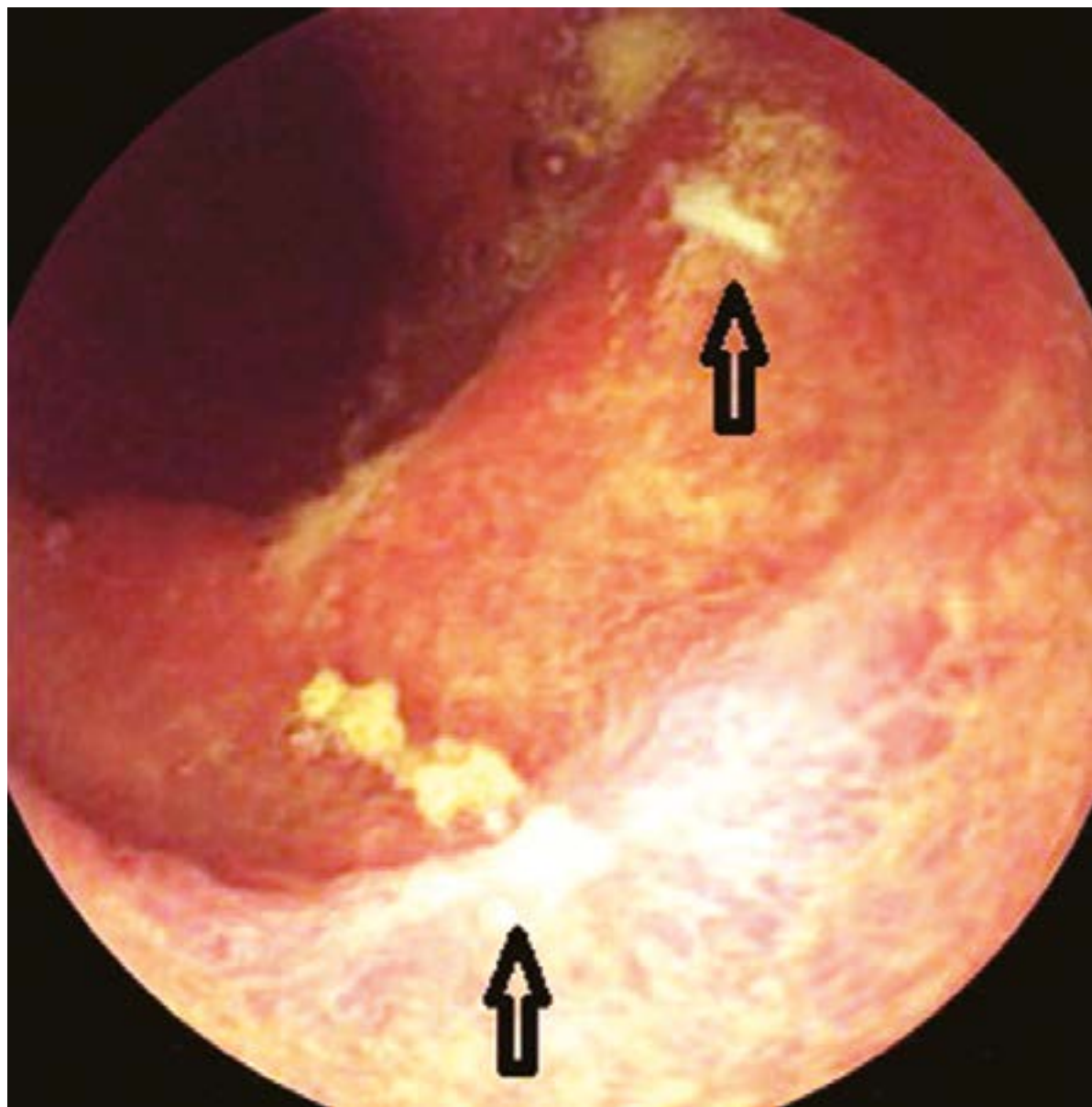
Tab. 3. Rizikové faktory pro vznik NSAID vředů

Rizikový faktor	Zvýšení rizika vzniku
Vředová choroba v anamnéze	4–5×
Věk nad 60 let, komorbidita	5–6×
Vysoké dávky, trvání léčby a kombinace NSAID	10×
Současné užívání kortikosteroidů	4–5×
Současné užívání antikoagulancií	10–15×
Současné užívání ASA	12–15×
Infekce <i>Helicobacter pylori</i>	5×
Kouření a abúzus alkoholu	

Tab. 4. Relativní riziko akutního krvácení do GIT u pacientů užívajících NSAID

Léky	Riziko krvácení
Placebo	1,0
Acetylsalicylová kyselina	1,2–2,5
NSAID	4–7
Koxiby	1,3–1,5

Obr. 1. Malé vředy tenkého střeva při NSAID terapii, obrázek z kapslové enteroskopie



H₂ blokátory, sukralfát a antacida nejsou dostatečně účinná, zejména pokračuje-li léčba NSAID (10).

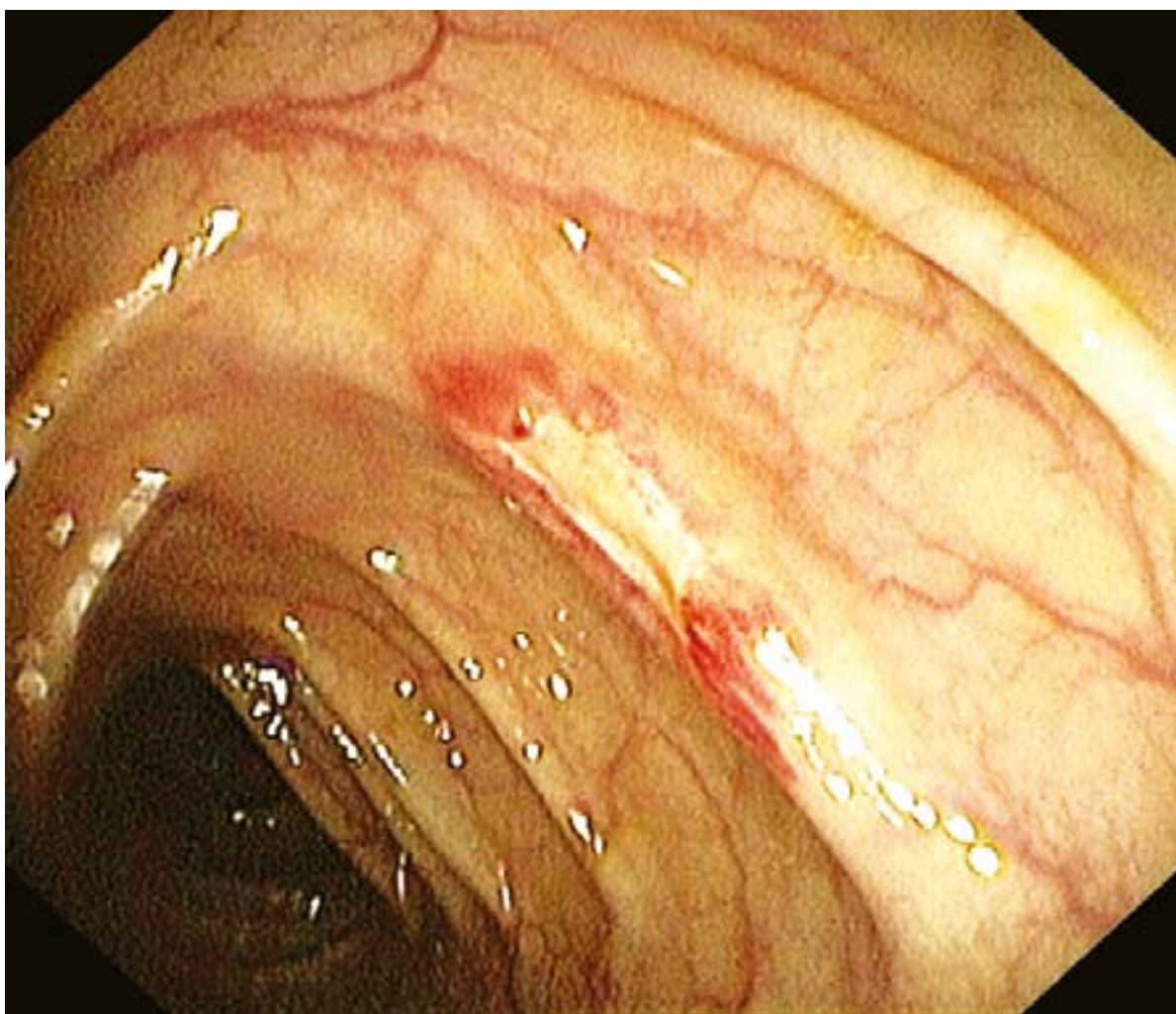
V prevenci je třeba zejména zvážit, zda nemocný NSAID potřebuje nebo nelze-li je nahradit jinými analgetiky (např. paracetamolem). NSAID bychom

měli předepisovat na co nejkratší dobu v co nejnižší dávce a nekombinovat je mezi sebou nebo s ASA. Přednost bychom měli dát preferenčním NSAID, která mají méně nežádoucích účinků, u rizikových pacientů pak bychom měli volit koxiby. U pacientů s plánovaným dlouhodobějším podáváním NSAID bychom měli vyšetřit a v případě positivity eradikovat *H. pylori*. Na druhou stranu eradikace *H. pylori* nesnižuje potřebu u rizikových skupin podávat profylaktickou terapii PPI po celou dobu aplikace NSAID (11). Pacient s vředovou chorobou v anamnéze, který musí užívat NSAID, by měl mít profylaktickou terapii PPI (např. omeprazol 20 mg/den). Další alternativou je převedení pacienta na COX-2 selektivní NSAID. Kombinace NSAID a PPI se jeví stejně bezpečná jako podávání COX-2 selektivních NSAID. Pacientům, kteří mají vysoké riziko, se doporučuje kombinace COX-2 a PPI (12). H₂ blokátory by v této indikaci neměly být podávány.

Pacienti bez rizikových faktorů mohou užívat dlouhodobě malé dávky ASA (do 100 mg) bez dalších opatření, ale z hlediska minimalizace gastrointestinální toxicity by se měla dát přednost enterosolventní formě ASA. Zde je účinná látka obalena polyakrylátovou pryskyřicí Eudragit L-100, která je odolná kyselému žaludečnímu prostředí. K uvolnění účinné látky dojde až v tenkém střevě, a tak je eliminován nepříznivý lokální toxický efekt ASA na žaludeční sliznici.

Další možností prevence je použití NSAID k lokální aplikaci. Snahou lokálních aplikací NSAID je vyhnout se celkovým nežádoucím účinkům při jejich systémovém podávání. Studie dokládají, že i lokálně podávaná NSAID mají své terapeutické účinky. Aplikujeme je u tupých poranění, incipientní osteoartróze kolen a drobných ručních kloubů. Pacienty jsou oblíbená, dobře tolerovaná, mohou se vyskytnout spíše lokální reakce než systémové účinky, z tohoto pohledu jsou tedy bezpečná.

Obr. 2. Vřed colon ascendens při NSAID terapii, obrázek z koloskopie



Enteropatie z NSAID

Nežádoucí účinky NSAID se projevují i distálně od duodena. Distální trávicí trakt se podílí přibližně 40 % na nežádoucích účincích NSAID (13). Etiopatogeneze vzniku NSAID enteropatie je jiná než u gastropatie. Bylo zjištěno, že neselektivní NSAID a koxiby vyvolávají přibližně stejně často poškození sliznice střeva, 62 %, resp. 50 % (14). Potlačení COX aktivity pravděpodobně přispívá k poškození střeva bloádou angiogeneze (15) a inhibicí agregace krevních destiček, což vede ke kr-

vácení. Je však nepochybné, že důležitější roli hrají jiné faktory. Jedním z nich je skutečnost, že NSAID inhibují tvorbu ATP v mitochondriích enterocytů, což vede k zániku buněk s následným vznikem defektu sliznice. Další teorie předpokládá vliv enterohepatální cirkulace NSAID, kdy střevní epitel je opakovaně vystaven poškození kombinace NSAID a žluči. V experimentální práci podvaz žlučovodu u potkanů zabránil vzniku NSAID enteropatie (16). Existuje mnoho důkazů, že střevní bakterie přispívají k patogenezi NSAID enteropatie, ale není jasné, zda hrají primární úlohu nebo pouze přispívají k poškození sliznice a komplikují její hojení (17).

Tyto léky mohou vyvolávat zánět a ovlivňovat permeabilitu stěny tenkého a tlustého střeva, vyvolat vředy (obrázky 1 a 2), strikturu, krvácení nebo perforaci. Projevit se mohou jako okultní krvácení s rozvojem anémie nebo ztráta bílkovin se vznikem hypalbuminémie, průjem, váhový úbytek. Striktura může způsobit kolikovitě bolesti břicha až subileózní stav. Vředy bývají většinou malé s intaktní sliznicí v okolí. Histologicky je prokazován vřed, granulační tkáň, nekróza povrchového epitelu, ale v okolí chybí zánětlivá reakce. Histologický obraz se liší od infekčních i idiopatických střevních zánětů. V diagnostice se uplatňuje koloskopické vyšetření tlustého střeva a vyšetření tenkého střeva enteroskopickou kapslí.

Léčba enteropatie z NSAID

Zatím nebylo přesvědčivě prokázáno, že by některá preventivní či léčebná strategie NSAID enteropatie byla zcela efektivní. Experimentální studie prokázaly, že zánětlivé změny a okultní krvácení jsou redukovány metronidazolem (18). Také terapie sulfasalazinem prokázala ústup zánětu v tenkém střevě. Některé práce hovoří o efektu probiotik (19).



LITERATURA

1. Bytzer P. Dyspepsia and an adverse effect of drugs. *Best Pract a Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(2): 109–120.
2. Singh H, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSA-induced GI complications. *J Rheumatol* 1999; 26: 18–24.
3. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY: Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic steroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1153–1158.
4. Bombardier, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis, *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.
5. Talley NJ, Evans JM, Fleming KC et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug and dyspepsia in the elderly. *Gig Dis* 1995; 40: 1345–1350.
6. Vonkemann HE, van der Laar M, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: averse effect and their prevention. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 294–312.
7. Martínek J, Lukáš M. Inhibitory protonové pumpy: Up to date. *Gastroent Hepatol* 2011; 65(6): 331–342.
8. Serrano, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases, *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1945–1953.
9. Rybár I, Hyrdel R, Rovenský J. Peptické léze navozené léčbou nesteroidními antiflogistiky. In Jurgoš L, Kužela L, Hrušovský, et al. *Gastroenterologia*. VEDA Bratislava; 2006: 289–297.
10. Shih SC, Chang CW, Nonsteroidal anti-inflammatory drug -related gastrointestinal bleeding in the elderly. *Intern J Gerontol* 2007; 1(1): 40–45.
11. Martínek J, Špičák J, Pantoflíčková G. *Helicobacter pylori* a peptický vřed: Co nového. *Čes. a Slov Gastroent* 2000; 1: 24–34.
12. Gusta M, Eisen GM, NSAIDs and the gastrointestinal tract. *Curr gastroenterol Rep* 2009; 11(5): 345–353.
13. Laine, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use, *Gastroenterology* 2003; 124: 288–292.
14. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1040–1045.
15. Jones MK, Wang H, Peskar BM, et al. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 1999; 5: 1418–1423.
16. Somasundaram S, Rafi S, Hayllar J, et al. Mitochondrial damage: a possible mechanism of the “topical” phase of NSAID induced injury to the rat intestine. *Gut* 1997; 41: 344–353.
17. Wallace LJ. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol* 2013; 19(12): 1861–1876.
18. Bjarnason I, Hayllar J, Smethurst P, et al. Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in nonsteroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy. *GUT* 1990; 33: 1204.
19. Kinouchi T, Kataoka K, Bing SR, et al. Culture supernatants of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium adolescentis* repress ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal antiinflammatory drug by suppressing unbalanced growth of aerobic bacteria and lipid peroxidation. *Microbiol Immunol* 1998; 42: 347–355.
20. Delon ES, Shaheen NJ. Miscellaneous diseases of the esophagus. In: *Textbook of gastroenterology*, Yamada T, Willey-Blackwell Chichester, Hoboken 2009; 871–888.
21. Tutian R, Adverse effects of drugs on the esophagus. *Best Pract a Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(2): 91–97.
22. Pandeya N, Webb PM, Sadeghi S, et al. Australian cancer study: Gastro-oesophageal reflux symptoms and the risks of oesophageal cancer: are the effects modified by smoking, NSAIDs or acid suppressants? *Gut* 2010; 59(1): 31–38.



Terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě

Jana Koželuhová, Karel Balihar, Eva Janská, Lucie Fremundová, Martin Matějovič

Gastroenterologické a hepatologické oddělení, I. interní klinika FN a LF v Plzni

Idiopatické střevní záněty (ISZ) postihují zejména mladé jedince v jejich reprodukčním věku. Z toho důvodu má jejich základní diagnóza hlavní vliv v plánování založení rodiny. Řešení ISZ v těhotenství vyžaduje citlivé balancování mezi optimální kontrolou aktivity nemoci a bezpečností zvolené terapie. Studie týkající se tohoto tématu ukazují, že chybí dostatečná informovanost jak pacientů, tak lékařů v oblasti reprodukce pacientek s ISZ. Cílem této souhrnné práce je objektivně posoudit výzkumná data týkající se bezpečnosti a účinnosti dostupné terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě a poporodním období.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, těhotenství, kojení, medikamentózní terapie.

Therapy of inflammatory bowel disease during pregnancy

Inflammatory bowel diseases (IBD) can affect mainly young people in their reproductive years. IBD therefore has a major impact on patient's family planning decisions. Management of IBD in pregnancy requires a challenging balance between optimal disease control and drug safety. Studies have shown a lack of knowledge among both patients and physicians regarding reproductive issues in IBD. The aim of this article is to objective review available research data regarding the safety of IBD medication during pregnancy and postpartum period in women with inflammatory bowel disease.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, pregnancy, breastfeeding, drug treatment.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jana Koželuhová, kozeluhova@fnplzen.cz
Gastroenterologické a hepatologické oddělení, I. Interní klinika FN a LF Plzeň
Alej svobody 80, 304 60 Plzeň

Převzato z Interní Med. 2015; 17(5): 218–222



Úvod

Idiopatické střevní záněty (ISZ) jsou chronická zánětlivá onemocnění, jmenovitě se jedná o Crohnovu nemoc (CN) a ulcerózní kolitidu (UC). Jak Crohnova nemoc, tak ulcerózní kolitida postihují zejména mladé nemocné v jejich reprodukčním věku. Mladé ženy s ISZ pochopitelně vyjadřují zájem o vliv jejich základní choroby na fertilitu a průběh těhotenství a také o vliv gravidity na průběh jejich nemoci. Obávají se o vývoj plodu, zajímá je vedení porodu a možnost kojení. Ani v současné době není výjimkou dobrovolná bezdětnost u pacientek s ISZ, která je dána obavou z gravidity, která jim byla v minulosti nepodloženě prezentována jako potenciálně nebezpečná (1, 2). Zájem lékařů i pacientek je dosáhnout optimálního průběhu gravidity za bezpečné kontroly idiopatického střevního zánětu. Je třeba minimalizovat riziko svévolného ukončení terapie ISZ pacientkou z obavy z nežádoucích účinků na graviditu a plod, a tím vystavení nemocné nebezpečí akutního vzplanutí základní nemoci, které by ve svém důsledku mohlo být pro průběh gravidity a vývoj plodu daleko větším nebezpečím než samotná medikace. Cílem přehledné práce je zhodnotit bezpečnost léčby podávané pacientkám s ISZ v graviditě a současně rozebrat aspekty týkající se léčby idiopatických střevních zánětů ve vztahu k prekoncepčnímu období, graviditě a vlivu na plod. Práce poskytuje praktická doporučení přístupu ke graviditě pacientek s ISZ a k terapii během těhotenství ve snaze předcházet komplikacím s využitím poznatků specializovaného centra pro pacienty s idiopatickými střevními záněty.

Přístup k léčbě ISZ během těhotenství

Většina léků užívaných k léčbě ISZ v těhotenství není spojena s nežádoucím vlivem na plod, nevyskytuje se zvýšené riziko kongenitálních

malformací a terapie byla shledána bezpečnou a kompatibilní s graviditou i kojením. Je prokázáno, že ukončení nastavené medikace, která dlouhodobě zajišťuje remisi ISZ, přináší riziko akutního vzplanutí nemoci, které je ve svém důsledku více rizikové pro vývoj gravidity a plod než vlastní terapie (3–5). Je naprosto esenciální vést důkladný pohovor s pacientkou ještě před koncepcí v rámci zamezení svévolné manipulace v zavedené léčbě, jak samotnou nemocnou, tak jejím praktickým lékařem či gynekologem. Je nutné pacientku předem poučit, že každou změnu medikace, ač navrhovanou lékaři jiných odborností, je třeba nejdříve prodiskutovat s ošetřujícím gastroenterologem. Je zjištěno nízké skóre adherence k terapii v graviditě, pouze třetina nemocných s ISZ považuje svoji léčbu za bezpečnou pro nenarozené dítě. Ukazuje se, že pacientka, která obdrží důkladné vysvětlení problému a má jasný léčebný plán před koncepcí, je více adherentní k zavedené terapii i v těhotenství a z toho vyplývá méně komplikací v graviditě (6).

Agentura pro potraviny a léky Spojených Států (US Food and Drug Administration – FDA) a Evropská organizace pro ISZ (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) prohlašují veškerou medikaci ISZ, kromě methotrexátu (MTX), za pravděpodobně bezpečnou, se kterou se může pokračovat v graviditě. Je prokázáno, že benefit terapie převažuje nad jejím rizikem. Víme, že komplikace v průběhu gravidity nastávají zejména u pacientek s aktivní chorobou (4). Hlavním zájmem je tedy dosáhnout remise ISZ ještě před koncepcí a toto klidové stadium udržovat v průběhu gravidity adekvátní medikací. Většina preparátů buď neproказuje ve zvířecích studiích riziko pro plod, ale chybí adekvátní studie u lidí, nebo animální studie vykázaly nežádoucí účinek léku, nicméně adekvátní, dobře kontrolované studie u těhotných žen tento nežádoucí účinek nepotvrzují v prvním trimestru s možným předpokladem,

Tab. 1. Medikace a riziko v těhotenství – kategorizace léčiva dle FDA

FDA kategorie	Podrobný popis
A	Adekvátní a dobře kontrolované studie demonstrující riziko pro plod v prvním trimestru gravidity, žádné evidence o riziku v dalším průběhu gravidity
B	Animální studie neprokazují riziko pro plod, ale chybí adekvátní a kontrolované studie u těhotných žen, nebo studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinek na plod, který nebyl v kontrolovaných studiích prokázán u těhotných žen během prvního trimestru, nejsou evidence jeho rizika v dalších dvou trimestrech
C	Studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinek na plod, nejsou adekvátní, kontrolované studie u lidí, avšak výhoda léku v graviditě je akceptovatelná i přes jeho potencionální riziko, nebo nejsou studie na zvířatech ani adekvátní, kontrolované humánní studie.
D	Jsou evidence o riziku léku na plod z hlášení o nežádoucích účincích léku z výzkumných a marketingových zkušeností u lidí, nicméně potencionální benefit užití léku v graviditě je akceptovatelný i přes potencionální riziko
X	Zvířecí i humánní studie demonstrují kongenitální malformace nebo je evidence rizika léku na plod z výzkumné nebo marketingové zkušenosti nebo obou a riziko užití léku v graviditě jednoznačně převažuje možný benefit

že se neobjeví ani v dalším průběhu gravidity (tabulka 1). Tabulka 2 a tabulka 3 poskytují přehled léků užívaných v terapii idiopatických střevních zánětů společně s uvedením rizika dle ECCO a FDA, které je asociováno s jejich užitím v graviditě. Populační studie reportují adherenci k medikamentózní léčbě u 72 % nemocných s Crohnovou nemocí a u 60 % s ulcerózní kolitidou bě-

Tab. 2. Terapie ISZ a riziko v těhotenství – kategorizace léčiva dle ECCO

Léčivo bezpečné	Pravděpodobně bezpečné	Kontraindikované
orální 5-ASA	infiximab	metotrexát
topická 5-ASA	adalimumab	thalidomid
sulfasalazin	certolizumab	6-thioguanin
kortikosteroidy	cyklosporin	
azathioprin	takrolimus	
6-merkaptopurin	budesonid	
	metronidazol	
	ciprofloxacin	

hem těhotenství. Obava z negativního vlivu léčby na plod je hlavní příčinou nedodržování doporučené medikace u pacientek s ISZ (7). Pacientky s ISZ, které správně užívají doporučenou medikaci v prekoncepčním období, zůstávají i nadále adherentní k terapii v graviditě (7). Důležitou roli hraje správná informovanost nemocných s ISZ o výhodách zavedené terapie na udržení remise onemocnění, která podporuje optimální průběh gravidity. Ženy, které potřebovaly medikaci k dosažení a udržení remise ISZ, by měly v této terapii (kromě MTX) pokračovat v průběhu gravidity (8).

Medikamentózní terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě

Aminosaliciláty a sulfasalazin

Aminosaliciláty a sulfasalazin jsou běžně používány v terapii lehké až středně těžké UC či lehké CN. Nebylo prokázáno zvýšené riziko potratů



či předčasných porodů u gravidních žen, které tyto léky užívaly (4, 9). Současně nebyla zjištěna žádná souvislost s užíváním 5-aminosalicylové kyseliny (5-ASA) a komplikovaným průběhem těhotenství (9–11). Nicméně metaanalýza, zabývající se medikací 5-ASA v graviditě, prokazuje, i když statisticky nesignifikantní, ale přesto nepatrné zvýšení kongenitálních malformací, zamlklých těhotenství, potratů a předčasných porodů. V této metaanalýze však nelze zjistit, zda se na výsledcích nepodílí aktivita základního onemocnění, nelze detekovat druh 5-ASA přípravku a typ nemoci (11). Je třeba být na pozoru při užívání 5-ASA přípravků obsahujících dibutylftalát (DBP), který je součástí obalu tablety (např. Asacol) s měřitelnou koncentrací ftalátových metabolitů v moči. Vystavení vlivu vysokých dávek mesalazinu s DBP v těhotenství může vést ke kongenitální malformaci urogenitálního traktu plodů mužského pohlaví (5). Sulfasalazin inhibuje syntézu folátů, proto je nutné k zavedené medikaci dodat kyselinu listovou v běžném dávkování v prevenci neurologických defektů novorozence. Teoreticky se může sulfasalazin podílet na rozvoji jádrového ikteru novorozenců, ale dosud nebyl publikován žádný případ s touto komplikací (12). Aminosalicyláty a sulfasalazin mohou být užívány v průběhu gravidity žen s ISZ a nejsou signifikantně spojovány s nepříznivým průběhem gravidity a vývoje plodu. Koncentrace mesalazinu a sulfasalazinu v mateřském mléce pacientek užívajících tyto přípravky v terapeutických dávkách jsou nízké a jejich užívání při kojení je bezpečné (4, 5).

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy (KS) jsou lékem volby pro terapii akutního vzplanutí idiopatického střevního zánětu v graviditě a jsou klasifikovány jako bez-

pečné dle ECCO doporučení v léčbě ISZ v graviditě (3, 4). Snadno procházejí placentární bariérou, nicméně jsou konvertovány placentárními enzymy na méně aktivní metabolity dexametason a betametason (3). Některé studie na zvířatech ukázaly zvýšené riziko výskytu rozštěpu rtu a patra, avšak data z humánních studií nejsou přesvědčivá a výsledky nejsou konzistentní (13). O této skutečnosti je nutné předem pacientku informovat, pokud je medikace zapotřebí. Ukazuje se totiž, že nekontrolované akutní vzplanutí ISZ je pro vývoj plodu a průběh gravidity podstatně vyšším rizikem než potencionální nežádoucí účinky kortikosteroidů. Adrenální suprese pacientů léčených kortikosteroidy je dobře známá, na rozdíl od této skutečnosti neonatální adrenální suprese je referována jen ve sporadických případech a jedná se rozhodně o vzácnou komplikaci. Prednison, prednisolon a methylprednisolon jsou v graviditě preferovány, všeobecně není zvýšené riziko kongenitálních abnormalit při jejich použití (12). Budesonid je doporučen pro léčbu středně aktivní lokalizované ileocékální Crohnovy nemoci (14). Existuje pouze jedna retrospektivní studie s malým počtem pacientek, užívajících v graviditě 6–9 mg budesonidu/den, bez rozvoje nežádoucích účinků na graviditu a plod (15). MMX budesonid, technologicky zcela nové léčivo určené k léčbě středně aktivní levostranné UC, se jeví jako bezpečný při užívání v graviditě, nicméně chybí dostatečná data (16). Hladiny prednisonu a prednisolonu novorozence jsou závislé na sérové koncentraci léčiva matky, nicméně nebylo shledáno signifikantní riziko pro kojené děti matek užívajících KS. Plazmatické koncentrace budesonidu matek, stejně tak systémové hladiny u kojených dětí jsou velmi nízké, tudíž se jeví užívání budesonidu v laktaci bezpečné, nicméně bychom měli indikovat tuto terapii kojícím matkám přísně individuálně (4, 5).



Tab. 3. *Terapie ISZ a riziko v těhotenství – kategorizace léčiva dle FDA*

Léčivo	FDA kategorie	Klinické doporučení
aminosalicyláty	B	Není zvýšené riziko NÚ v graviditě
sulfasalazin	C	Kombinovat sulfasalazin s kyselinou listovou
metronidazol	B	Neprokázané vrozené malformace, v jedné populační studii prokázáno mírně zvýšené riziko rozvoje rozštěpu rtu
chinolony	C	V humánních studiích nejsou data o zvýšeném riziku abortu nebo kongenitálních malformací. Vhodné vynechat v prvním trimestru z důvodu rizika kongenitální artropatie
anti-TNFα	B	Možno použít v prvních dvou trimestrech. IFX, ADA možno ponechat při kojení, u GLM nejsou data
natalizumab	C	Neznámá bezpečnost během gravidity a laktace. K dispozici limitovaná data
kortikosteroidy	C	Užití v prvním trimestru vede k riziku orálního rozštěpu. Je zvýšené riziko adrenální insuficience u novorozence
cyklosporin	C	Nejeví se jako hlavní teratogen, možné ho použít v graviditě i při laktaci v rámci rescue léčby akutního vzplanutí u steroid-refrakterní UC
azathioprin	D	Ponechat v udržení remise během těhotenství i laktace
takrolimus	C	Je možné užít v graviditě a laktaci. Užití v rámci rescue léčby akutního vzplanutí u steroid-refrakterní UC
metotrexát	X	Kontraindikován v graviditě
thalidomid	X	Kontraindikován v graviditě

Thiopuriny

Thiopuriny jsou indikovány v terapii chronicky aktivní Crohnovy nemoci nebo ulcerózní kolitidy, které jsou dependentní nebo refrakterní na podávání kortikosteroidů. Klinická zkušenost s užíváním thiopurinů v graviditě je letitá a bohatá, studie se stovkami pacientek s thiopuriny v medikaci během gravidity neprokázaly vyšší riziko potratů, zamlklých těhotenství, malformací plodů či předčasných porodů ve srovnání se ženami, které v graviditě tyto preparáty neužívaly. Současně nebyl shledán negativní vliv na dlouhodobý

vývoj dětí ani na jejich imunitní systém. Thiopuriny se jeví jako bezpečné v těhotenství a je vhodné pokračovat v jejich podáváníí během gravidity v neměnné dávce v prevenci relapsu ISZ. Studie Peyrin-Birouleta prokázala, že asi 90 % ISZ expertů ponechává nastavenou terapii azathioprinem u pacientek s Crohnovou nemocí během těhotenství i v laktaci (17). Vzhledem k tomu, že koncentrace thiopurinů a jejich metabolitů je v mateřském mléce a v krvi kojených novorozenců velmi nízká (kolem 1 %), není tato medikace ve standardních dávkách kontraindikována ani v době laktace (4, 18).



Kalcineurinové inhibitory

Cyklosporin, potažmo takrolimus, jsou kalcineurinové inhibitory, které by měly být v graviditě využívány zejména v terapii těžké UC nereagující na úvodní parenterální podání kortikosteroidů. Nejvíce ze studií, zabývajících se aplikací kalcineurinových inhibitorů, jsme přebrali z transplantologie, kdy se v souborech čítajících tisíce gravidních žen na kombinované imunosupresi v podobě cyklosporinu nebo takrolimu společně s kortikosteroidem nevyskytlo statisticky více kongenitálních malformací oproti zdravé populaci (19). Zdá se, že ani cyklosporin, ani takrolimus nemají relevantní teratogenní potenciál (13). European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) doporučení uvádí, že je možné použít kalcineurinové inhibitory jako záchrannou terapii pro těžkou, steroid-refrakterní ulcerózní kolitidu. Je však pravdou, že data o bezpečnosti užívání cyklosporinu či takrolimu v graviditě jsou limitovaná pouze na nekontrolované studie či jednotlivé zprávy o jednotlivých případech. Cyklosporin i takrolimus mohou být detekovány v mateřském mléce kojících matek užívajících standardní dávky těchto preparátů. Hladina kalcineurinových inhibitorů a jejich absorpce novorozencem je však velmi nízká a kojení se zdá být kompatibilní s užíváním uvedené medikace (4, 20).

Metotrexát

Metotrexát byl potvrzen v řadě studií jako významný teratogen a jeho podávání v těhotenství je přísně kontraindikováno (4, 12). Pacienti, kteří užívají MTX v rámci udržovací terapie ISZ, většinou CN, by měli být informováni o nutnosti kontrolované koncepce vhodnou antikoncepční metodou. Pokud by tito pacienti plánovali těhotenství, pak je nutné methotrexát vysadit minimálně 3 měsíce před koncepcí. Přestože je exkrece MTX

do mateřského mléka nízká, užívání MTX se v době kojení nedoporučuje pro možnou kumulaci léku v tkáních novorozence (1, 4).

Antibiotika a chemoterapeutika

Antibiotika (ATB), zejména metronidazol a ciprofloxacin, se běžně užívají v léčbě infekčních komplikací ISZ, k terapii perianální Crohnovy nemoci ve smyslu píštělí či abscesů a konečně i k terapii pouchitidy po ileal-pouch anální anastomóze (IPAA). Studie na zvířatech prokázaly jistý teratogenní efekt s rizikem vzniku rozštěpu rtu (12). Tyto nežádoucí účinky však nebyly shledány u lidí (21). Metronidazol není asociován s rizikem vyššího výskytu předčasných porodů, nízké porodní hmotnosti novorozence či vrozených malformací (21). Terapie metronidazolem těhotných žen s ISZ by měla být vyhrazena ke krátkodobé terapii zánětlivých komplikací jejich základního onemocnění a pouchitidy (5). V minulosti bylo užívání chinolonů v graviditě spojováno s rizikem vzniku artropatie, avšak řada studií neprokázala žádné následné muskuloskeletální problémy po použití ciprofloxacinu během těhotenství, současně nebylo shledáno vyšší riziko kongenitálních malformací, zamlklých těhotenství, předčasných porodů či potratů. Nicméně s ohledem na znalost nežádoucích účinků ciprofloxacinu na kosti a chrupavky není toto antibiotikum během gravidity běžně doporučováno (12). Penicilinová antibiotika nejsou spojována s rizikem vrozených malformací či zhoršením průběhu gravidity a jsou běžně indikována jako ATB první volby. Amoxicilin může být využíván v terapii abscesů či jiných zánětlivých komplikací ISZ v graviditě (12). Rifaximin volíme k terapii pouchitidy dle ECCO doporučení. Data, která by podpořila podávání rifaximinu v graviditě, však stále chybějí, takže jeho užívání není v tomto období všeobecně doporučováno (4, 13). Ciprofloxacin a metronidazol se dostávají do mateřského mléka v nízkých



hladinách a dochází k jejich významnému poklesu po 12–24 hodinách od požití antibiotika. Pokud je třeba tato ATB indikovat z důvodu aktivního idiopatického střevního zánětu, pak je doporučeno počkat s kojením minimálně 12 hodin po jejich užití. Metronidazol či ciprofloxacin jsou potenciální příčinou vzniku průjmů u kojených dětí. Údaje o možnosti aplikace těchto antibiotik při kojení jsou nekonzistentní, všeobecně se zdají být kompatibilní s kojením, nicméně některé výsledky shledávají bezpečnějším je v době laktace nepodávat. Rozhodně by nemělo dojít k dlouhodobému užívání metronidazolu během laktace (1, 5, 13).

Biologická terapie

Všechny anti-TNF α preparáty, konkrétně infliximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab a certolizumab-pegol, jsou podle ECCO klasifikované v graviditě jako pravděpodobně bezpečné (tabulka 2) a FDA zařazené do kategorie B (Tab. 3), což značí, že animální studie neprokazují riziko pro plod, ale chybí adekvátní a kontrolované studie u těhotných žen, nebo studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinek na plod, který nebyl v kontrolovaných studiích prokázán u těhotných žen během prvního trimestru, a nejsou evidence jeho rizika v dalších dvou trimestrech lék ve zvířecích studiích (tabulka 1). Recentní rozsáhlá systematická metaanalýza zahrnující 58 publikací s celkovým počtem 472 pacientek léčených v těhotenství biologiky neprokázala vztah mezi anti-TNF α preparáty aplikovanými v době gravidity a výskytem vrozených malformací plodu ani zhoršení průběhu těhotenství (12, 22–24). Předběžná analýza z roku 2013 neukázala zvýšený výskyt vrozených malformací, není větší riziko závažných infekcí do 1 roku života novorozence, nebyl shledán rozdíl v porodní výšce či hmotnosti novorozence ve vztahu k výše uvedené léčbě. Ve skupině pacientek lé-

čených kombinací anti-TNF α s azathioprinem je vyšší riziko předčasného porodu ve srovnání s ženami, které nejsou léčené ani jedním z uvedených preparátů. Gravidní nemocné s Crohnovou nemocí nevykazují žádné nežádoucí příhody ve vztahu k léčbě v průběhu gravidity na rozdíl od žen s ulcerózní kolitidou, u kterých je zaznamenán vyšší výskyt předčasných porodů a nízké porodní hmotnosti novorozence. Zajímavým zjištěním je fakt, že nemocné s ulcerózní kolitidou mají tendenci mít vyšší procento aktivity nemoci než ženy s Crohnovou nemocí (1, 5). Databáze FDA sledující bezpečnost léků uvádí, že terapie anti-TNF α preparáty může být asociována s výskytem mnohočetných vrozených vad nazývaných komplexně jako VACTERL syndrom (vertebral abnormalities, anal atresia, cardiac abnormalities, tracheoesophageal fistula, esophageal atresia, renal abnormalities, limb abnormalities), jedná se o výskyt mnohočetných vrozených vad týkajících se různých orgánů. Nicméně aby se mohlo hovořit o VACTERL syndromu, musí se najednou objevit minimálně tři z výše uvedených vrozených malformací, což nebylo nikdy prokázáno u novorozenců žen léčených v graviditě biologickou terapií (5, 12).

Strategie podávání biologické léčby v graviditě

Anti-TNF α preparáty přestupují placentu minimálně již od brzkého druhého a zejména ve třetím trimestru (25). Existuje pozitivní korelace mezi vyšší hladinou léku v pupečnickové krvi s délkou gravidity na biologiku vyjádřenou počtem gestačních týdnů v době poslední expozice (26, 27). Při porodu dosahuje hladina IFX a ADA v pupečnickové krvi a novorozence přibližně 1,5× vyšší hodnoty, než je zjištěna u matky, a lék je detekovatelný ještě v 6. měsíci věku novorozence (27, 28). Anti-TNF α produkty s Fc komponentou (IFX, ADA) jsou transportovány



placentou aktivně, na rozdíl od toho je u preparátů bez Fc fragmentu zaznamenán pasivní transplacentární přestup. Tyto preparáty, kterým je např. certolizumab, jsou zjištěné v pupečnickové krvi novorozence v nepatrném množství (28). Na základě těchto znalostí je nutné optimálně načasovat ukončení anti-TNF α terapie během gravidity. Je jasné, že certolizumab je možné aplikovat po celou dobu gravidity bez vlivu na plod, potažmo novorozence. Zatím není zcela evidentní, kdy ukončit ostatní anti-TNF α preparáty před porodem. Teoretické riziko vlivu léku na plod a novorozence musí převážet riziko imunizace matky, která by po vysazení remisi udržující léčby mohla dospět do významného relapsu ISZ. Relaps, jak již víme, může ohrozit vývoj plodu více než samotná terapie (5, 12). Pokud je nemocná v dlouhodobé hluboké remisi ISZ, někteří autoři doporučují brzké vysazení biologické terapie již ve 20. gestačním týdnu těhotenství (24), v další studii se jako nejspolehlivější interval ukončení zdá být 22.–24. týden gravidity (29). V ostatních případech je načasování poslední dávky anti-TNF α preparátu nutné tak, aby se mohla pacientka ihned po porodu bezpečně vrátit ke své zavedené terapii bez rizika nežádoucích reakcí. Změna terapie na certolizumab v průběhu těhotenství se nedoporučuje, pokud je žena s ISZ v remisi na IFX či ADA, z důvodu placentárního přenosu anti-TNF α na plod. Rozhodnutí o načasování ukončení biologické terapie v těhotenství musí být přísně individuální (3, 5, 12). Aplikace anti-TNF α přípravků v těhotenství žen s ISZ má však i praktické důsledky pro jejich dítě. Transfer anti-TNF α protilátek do fetální krve v posledním trimestru gravidity může znamenat pro novorozence během jeho prvních měsíců života potenciální riziko infekce a nežádoucí odpovědi na běžně zavedenou vakcinaci (22). Byl prezentován případ úmrtí zdravého nekojeného

Tab. 4. Praktická doporučení pro léčbu ISZ pacientek před, v průběhu gravidity a po porodu

Před koncepcí
Dosažení remise ISZ
Diskutovat s pacientkou nutnost nastavené terapie k udržení remise ISZ
Zjistit a léčit potencionální nutriční deficity (kyselina listová, železo, vitamin B12)
Během těhotenství
Monitorování pacientek minimálně á 8–12 týdnů s kontrolou klinického stavu a laboratorních parametrů (zejména pacientky na azathioprinu či anti-TNF α preparátech)
Vysadit anti-TNF α , pokud možno, ve 20.–24. týdnu gravidity
Pokud dojde k akutnímu relapsu ISZ i.v. kortikosteroidy
Antibiotikem první volby v terapii infekcí v graviditě je preferenčně amoxicilin/kyselina klavulanová
Po porodu
Těsné monitorování ISZ z důvodu vyššího rizika akutního relapsu po porodu
Dle aktuálního stavu pacientky zvážit, jestli a kdy restartovat anti-TNF α
Diskutovat s pacientkou možnost kojení
Informovat pediatry o terapii pacientky v době gravidity (zejména anti-TNF α) s ohledem na možné konsekvence vyplývající pro novorozence – úprava očkovacího kalendáře novorozence

novorozence, který byl kalmetizován BCG vakcinou ve 3. měsíci života a krátce poté zemřel na těžkou sepsi z důvodu diseminované tuberkulózy. Jednalo se o dítě matky s ISZ léčené po celou dobu gravidity infliximabem (30). Z tohoto důvodu a s ohledem na znalost vysokých



hladin biologik v krvi novorozenců byla stanovena doporučení v plánování běžného očkovacího kalendáře dětí narozených matkám s ISZ, které byly v průběhu gravidity léčeny jedním z anti-TNF α preparátů. Očkování vakcínami (rubeola, varicella zooster, rotavirus, poliomyelitida a BCG) musí být posunuto minimálně o 3 měsíce dle ECCO doporučení (4). Avšak v průběhu let a se znalostí dlouhodobého přetrvávání hladin anti-TNF α protilátek v krvi novorozenců je navrženo odložení vakcinace živými vakcínami až po 6.–7. měsíci života novorozence, do doby, kdy se již předpokládá adekvátní humorální imunitní odpověď. Současná vakcinační strategie s neživými vakcínami není limitována a je možné je aplikovat podle zvyklostí (4, 5, 23). Všechny anti-TNF α preparáty jsou detekovány v mateřském mléce v zanedbatelném množství. Nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky u dětí kojených matkami na této terapii. Avšak vzhledem k tomu, že se jedná o výsledky prací s malými soubory, musí být terapie kojící matky anti-TNF α preparáty pečlivě monitorována, a pokud by bylo možné, je doporučováno měření protilátek v mléce a u novorozenců. Recentně žádné studie nezjistily vztah mezi kojením a zvýšeným rizikem infekce dítěte a shledávají kojení při terapii anti-TNF α preparáty bezpečným (1, 4, 23).

LITERATURA

1. Huang VW, Habal FM. From conception to delivery: managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol* 2014; 20(13): 3495–3506.
2. Mahadevan U. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 2010; 94(1): 53–73.
3. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 493–510.
4. Van AG, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De VM, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's di-

Závěr

Pacientky s idiopatickými střevními záněty mají srovnatelnou fertilitu se zdravou populací. Vysoká aktivita nemoci má významný negativní vliv na vývoj plodu a průběh gravidity, proto je naší klíčovou snahou dosažení klidového stadia ISZ před koncepcí a tuto remisi udržovat po celou dobu těhotenství s ohledem na redukci rizikového průběhu gravidity. Většina ISZ medikace je bezpečně podávána v průběhu gravidity a laktace. Terapie je dobře tolerována, bez vedlejších účinků na průběh těhotenství a plod. Léčebné možnosti v posledních letech významně pokročily, zejména na poli biologické terapie. Pro gastroenterology a ostatní lékaře starající se o těhotné ženy s ISZ je důležité znát všechna data týkající se terapie idiopatických střevních zánětů v průběhu gravidity, aby jejich následná doporučení vedla k úspěšnému průběhu těhotenství a narození zdravého dítěte. Některé důležité praktické body pro léčbu ISZ pacientek před, v průběhu gravidity a po porodu jsou sumarizovány v tabulce 4 (5). Další prospektivní sledování by měla přinést informace umožňující optimalizovat terapii těhotných pacientek s idiopatickými střevními záněty.

*Podpořeno MZ ČR – RVO
(Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806).*

sease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1): 63–101.

5. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JM, Masson PL et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012; 6(8): 811–823.
6. Selinger CP, Eaden J, Selby W, Jones DB, Katelaris P, Chapman G et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis* 2013; 7(6): e206–e213.
7. Julsgaard M, Norgaard M, Hvas CL, Grosen A, Hasseriis S, Christensen LA. Self-reported adherence to medical treatment, breastfeeding behaviour, and disease activity during



the postpartum period in women with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49(8): 958–966.

8. Nielsen MJ, Norgaard M, Holland-Fisher P, Christensen LA. Self-reported antenatal adherence to medical treatment among pregnant women with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(1): 49–58.

9. Ng SW, Mahadevan U. My treatment approach to management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(3): 355–360.

10. Marteau P. IBD and pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(Suppl 2): S43–S44.

11. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25(2): 271–275.

12. Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11(2): 116–127.

13. Schulze H, Esters P, Dignass A. Review article: the management of Crohn's disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(9): 991–1008.

14. Dignass AU, Hartmann F, Sturm A, Stein J. Management of inflammatory bowel diseases during pregnancy. *Dig Dis* 2009; 27(3): 341–346.

15. Beaulieu DB, Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2011; 17(22): 2696–2701.

16. Lichtenstein GR, Travis S, Danese S, D'Haens G, Moro L, Jones R et al. Budesonide MMX for the Induction of Remission of Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Pooled Safety Analysis. *J Crohns Colitis* 2015.

17. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, Sparrow MP. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(6): 707–713.

18. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(10): 1209–1213.

19. Baumgart DC, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Uneventful pregnancy and neonatal outcome with tacrolimus in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54(12): 1822–1823.

20. Lahiff C, Moss AC. Cyclosporine in the management of severe ulcerative colitis while breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(7): E78.

21. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283(1): 7–18.

22. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(2): 214–223.

23. Yarur A, Kane SV. Update on pregnancy and breastfeeding in the era of biologics. *Dig Liver Dis* 2013; 45(10): 787–794.

24. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, van BO, Vermeulen HG, Smalbraak HJ et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 318–321.

25. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(9): 1426–1438.

26. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(3): 495–501.

27. Zelinkova Z, de HC, de RL, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(9): 1053–1058.

28. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 286–292.

29. Bortlik M, Machkova N, Duricova D, Malickova K, Hrdlicka L, Lukas M et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF-alpha therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(8): 951–958.

30. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 603–605.



Moderní antihistaminika v léčbě alergie – současné trendy v symptomatické terapii alergických onemocnění

Jaroslava Braunová, Mojmír Račanský

Oddělení alergologie a klinické imunologie FNOL, Ústav imunologie UP Olomouc

Alergická onemocnění jsou problémem současné medicíny. Nejde o pouhé projevy sezónní rýmy, s nimiž se do jisté míry setkal snad každý, ale také o závažné stavy, jako je anafylaktický šok a exacerbace bronchiálního astmatu. Nezanedbatelnou kapitolu tvoří problematika různých kožních projevů přecitlivělosti. Vždy však působí postiženému značné nepříjemnosti. Spolu s rostoucí incidencí těchto alergologických diagnóz pochopitelně stoupá i poptávka po jejich účinné léčbě. Za kauzální léčbu považujeme alergenovou imunoterapii (AIT). Ta však není indikována pro všechny pacienty a všechny alergologické diagnózy. Vyžaduje vysokou compliance ze strany nemocného, přesné určení spouštěče alergické reakce u daného pacienta a existenci dostupného standardizovaného alergenu. Symptomatická terapie antihistaminiky představuje jednu ze zásadních možností ovlivnění rozvoje alergické reakce přímo na periferním histaminovém receptoru H_1 .

Klíčová slova: alergie, symptomatická terapie, antihistaminika, alergický zánět.

Modern antihistamines in treating allergies: current trends in symptomatic therapy of allergic conditions

Allergic diseases are a serious problem in modern medicine. It is not only a question of pollinosis, but also of other allergic diseases such as bronchial asthma, atopic dermatitis, urticaria, angioedema or anaphylactic reaction.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jaroslava Braunová, Ph.D., Jaroslava.Braunova@fnol.cz

Oddělení alergologie a klinické imunologie FNOL, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Převzato z Klin Farmakol Farm 2015; 29(3): 100–104



Antihistamines play one of the major roles in the treatment of these conditions.

Key words: allergic diseases, symptomatic therapy, antihistamines, allergic inflammation.

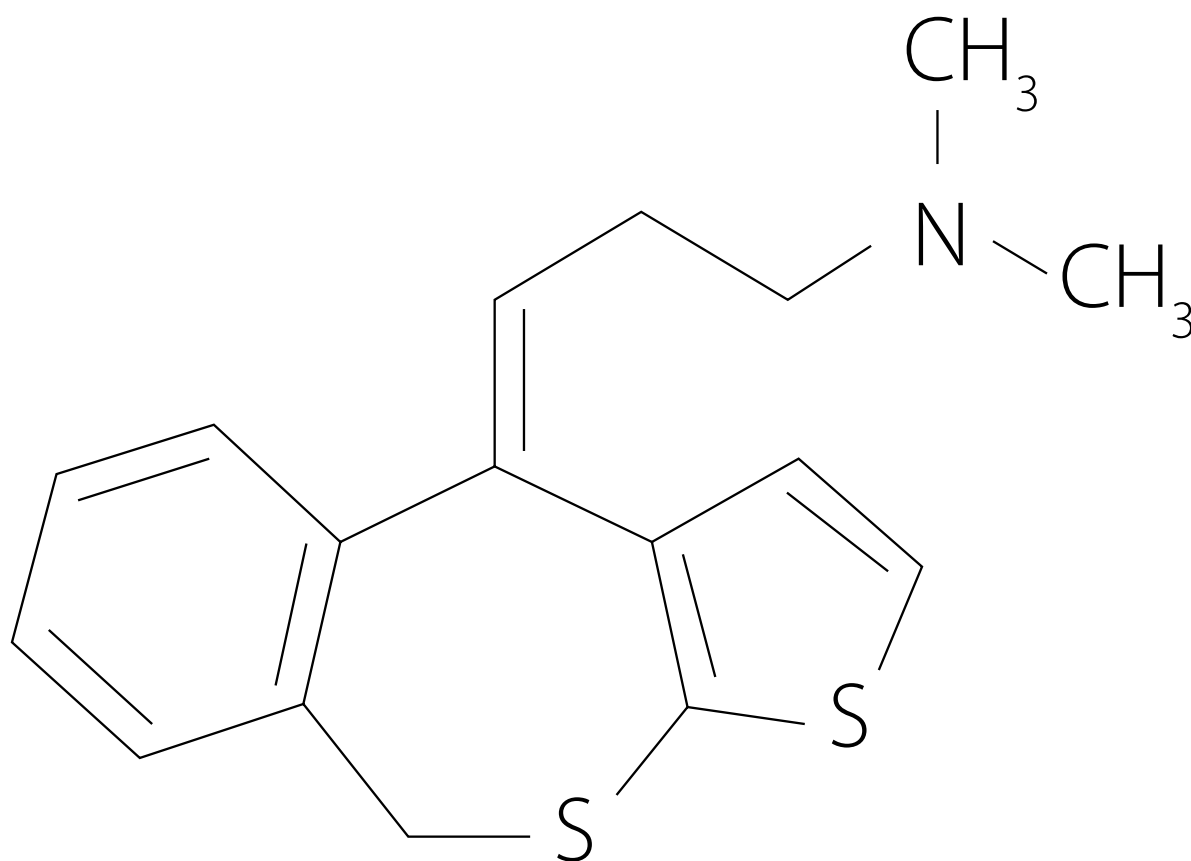
Histamin a histaminové receptory

Významným mediátorem časně alergické reakce, který je do značné míry odpovědný za rozvoj klinických příznaků, je histamin. Ten je uvolňován z granulí žírných buněk v důsledku přemostění IgE protilátek navázaných na jejich povrchu antigenem. Uvolněný histamin zvyšuje kontraktilitu hladké svaloviny, zvyšuje permeabilitu krevních kapilár a dráždí senzitivní nervová zakončení. Tyto účinky histaminu jsou zprostředkovány jeho

vazbou na H_1 receptory. Mimoto ovlivňuje histamin prostřednictvím histaminových H_2 receptorů činnost buněk žaludeční sliznice a srdeční činnost (pozitivní inotropní účinek) a prostřednictvím H_3 receptorů také činnost centrálního nervového systému. V roce 2000 byla prokázána v kostní dřeni, v plicích, játrech, ve střevě, v thymu, ve slezině a v tonzilách také existence H_4 receptorů.

Pro omezení účinku histaminu jako mediátoru alergické reakce jsou používány látky, které více či méně selektivně blokují H_1 receptory. Tyto látky označujeme jako antihistaminika.

Obr. 1. *Bisulepin*



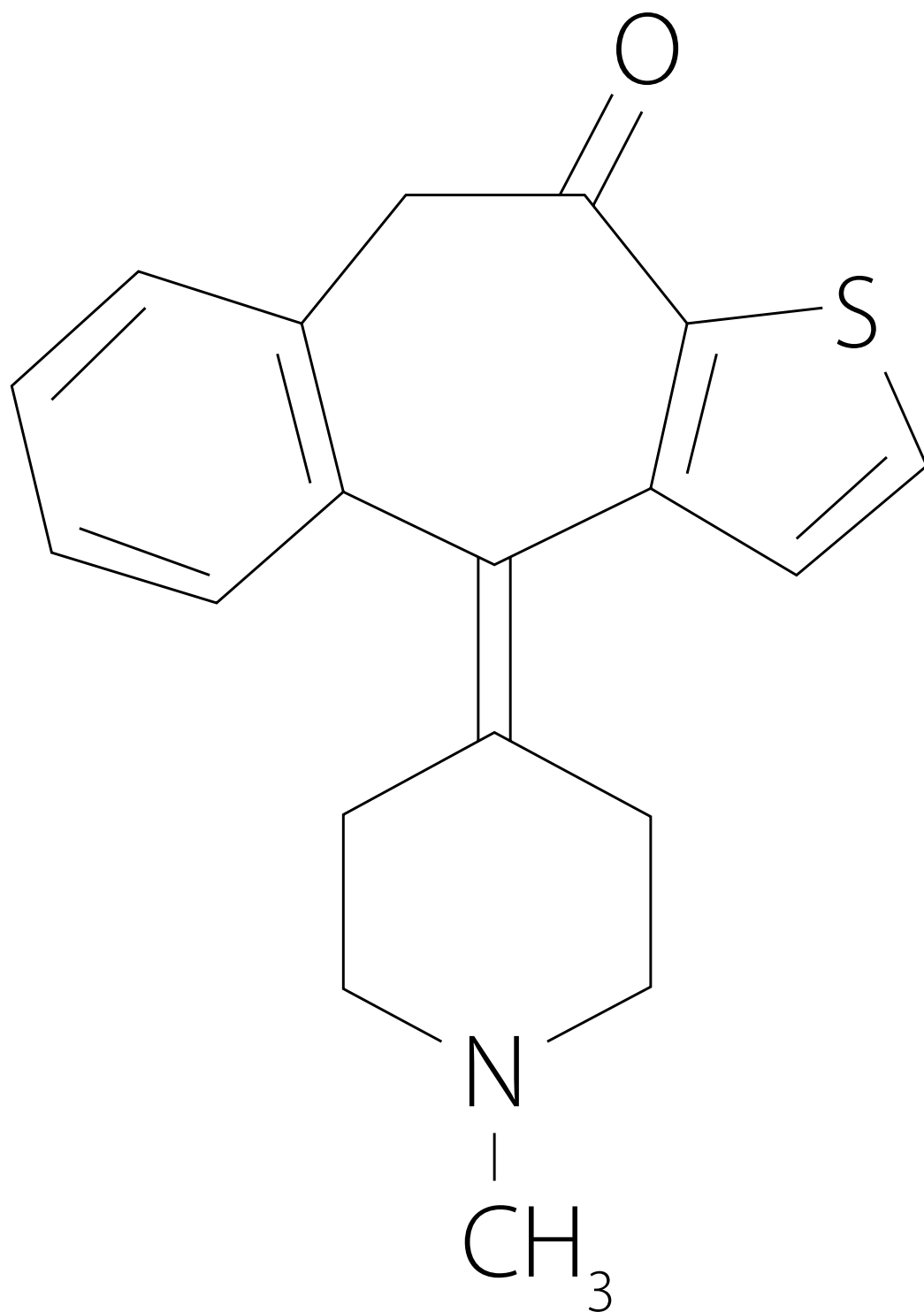
Antihistaminika první generace

První antihistaminika se na světových trzích začala objevovat ve 40. letech minulého století. Jejich účinek však nebyl zcela selektivní k H_1 receptoru a ve značné míře přestupovaly přes hematoencefalickou bariéru. Důsledkem je široká škála vedlejších účinků, především silně vyjádřená sedace, zhoršení koncentrace, suchost sliznic, zahuštění hlenu v bronchiálním stromu. V dnešní době jsou dosud používány např. bisulepin a ketotifen.

Bisulepin

Bisulepin vykazuje intenzivní a poměrně selektivní antihistaminové působení. Nemá antiadrenergní účinky a vykazuje pouze mírné anticholinergní a antiserotoninové účinky. Má účinky sedativní, které se objevují zejména u dětí a starších pacientů. Po perorální aplikaci je podaný bisule-

Obr. 2. Ketotifen



pin zčásti metabolizován na biologicky méně aktivní metabolity a velmi pomalu vylučován v nezměněné podobě.

Jeho velkou výhodou je jeho dostupnost v parenterální formě, čehož se využívá při urgentním řešení systémové alergické reakce.

Dimetinden

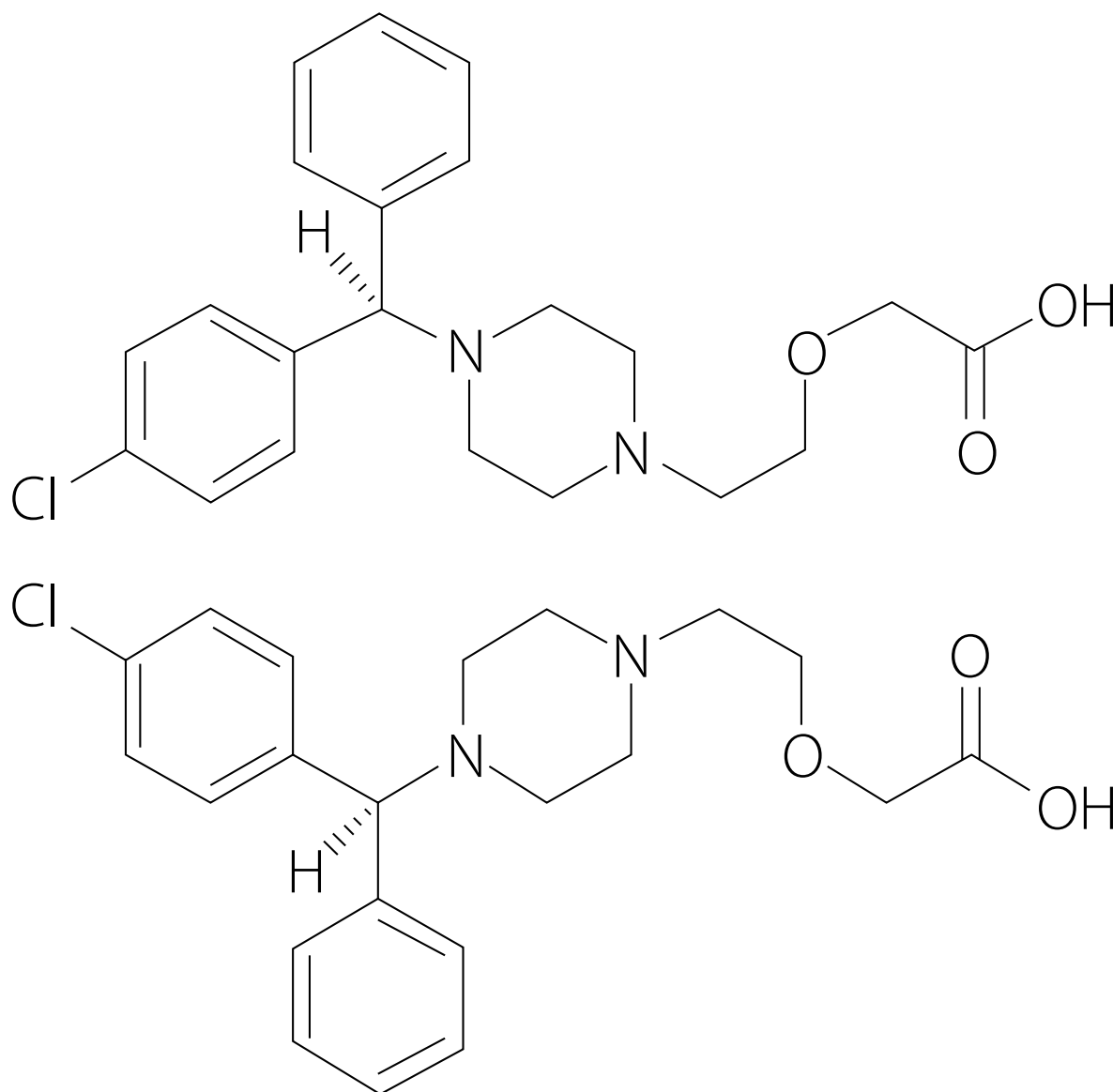
Dimetinden je kompetitivní inhibitor histaminu na H_1 receptorech. Při nízkých koncentracích stimuluje methyltransferázu histaminu, což vede k deaktivaci histaminu. Vykazuje silnou afinitu k H_1 receptorům a je silným stabilizátorem žírných buněk. Má také lokální anestetický účinek. Nemá žádný účinek na H_2 receptory. Dimetinden také působí jako antagonist bradykininu, serotoninu a acetylcholinu. Je to racemická směs, v níž má R(-)-dimetinden vyšší H_1 antihistaminový účinek. Významnou měrou snižuje nadměrnou permeabilitu kapilár, která je spojena s bezprostřední reakcí přecitlivělosti.

Ve spojení s H_2 -antihistaminiky potlačuje dimetinden prakticky všechny oběhové účinky histaminu.

V současné době je na trhu k dispozici ve formě jak pro systémové podání ve formě tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním, tak v podobě kapek k per os podání. Jako jediné systémové antihistaminikum existuje i ve formě gelu k lokální aplikaci, který se s výhodou užívá ke zmírnění projevů nezávažné alergické reakce např. po bodnutí hmyzem.

Ketotifen

Ketotifen je tricyklický benzocykloheptathiofenový derivát s vysokou afinitou k histaminovým H_1 receptorům, jeho anticholinergní působení je

Obr. 3. Cetirizin a levocetirizin

však velmi omezené. Ketotifen dále inhibuje degranulaci žírných buněk a snižuje tak uvolňování histaminu a leukotrienů, zvyšuje intracelulární hladinu cAMP a upravuje sníženou citlivost beta2 receptorů. Může tak působit preventivně při léčbě bronchiálního astmatu. Při perorální aplikaci je vstřebáno až 80 % podané dávky a maximálních plazmatických koncen-

trací je dosaženo po 3–4 hodinách. Ketotifen je metabolizován v játrech za vzniku biologicky neaktivních N-glukuronidových forem a biologicky aktivních N-demetylovaných forem. Nezměněný ketotifen a jeho metabolity jsou vylučovány převážně močí. Velmi častým nežádoucím účinkem provázejícím léčbu ketotifenem je výrazný sedativní účinek, který však v průběhu léčby často ustupuje.

Pro pacienty trpící alergickou konjunktivitidou je k dispozici i ve formě očních kapek.

Antihistaminika druhé generace

Jde o selektivní H_1 reverzní agonisty s prodlouženou dobou účinku. Minimálně pronikají hematoencefalickou bariérou. Nemají proto sedativní účinek. Na rozdíl od antihistaminik I. generace inhibují rovněž syntézu a uvolňování mediátorů z žírných buněk a bazofilů. Tlumí produkci prostaglandinů a leukotrienů, omezují migraci eozinofilů a jejich chemotaxi. Potlačují expresi adhezivních molekul na povrchu buněk. Díky tomu je jejich působení komplexnější a přispívá také k potlačení příznaků zánětu, a to i bakteriálního nebo virového původu.

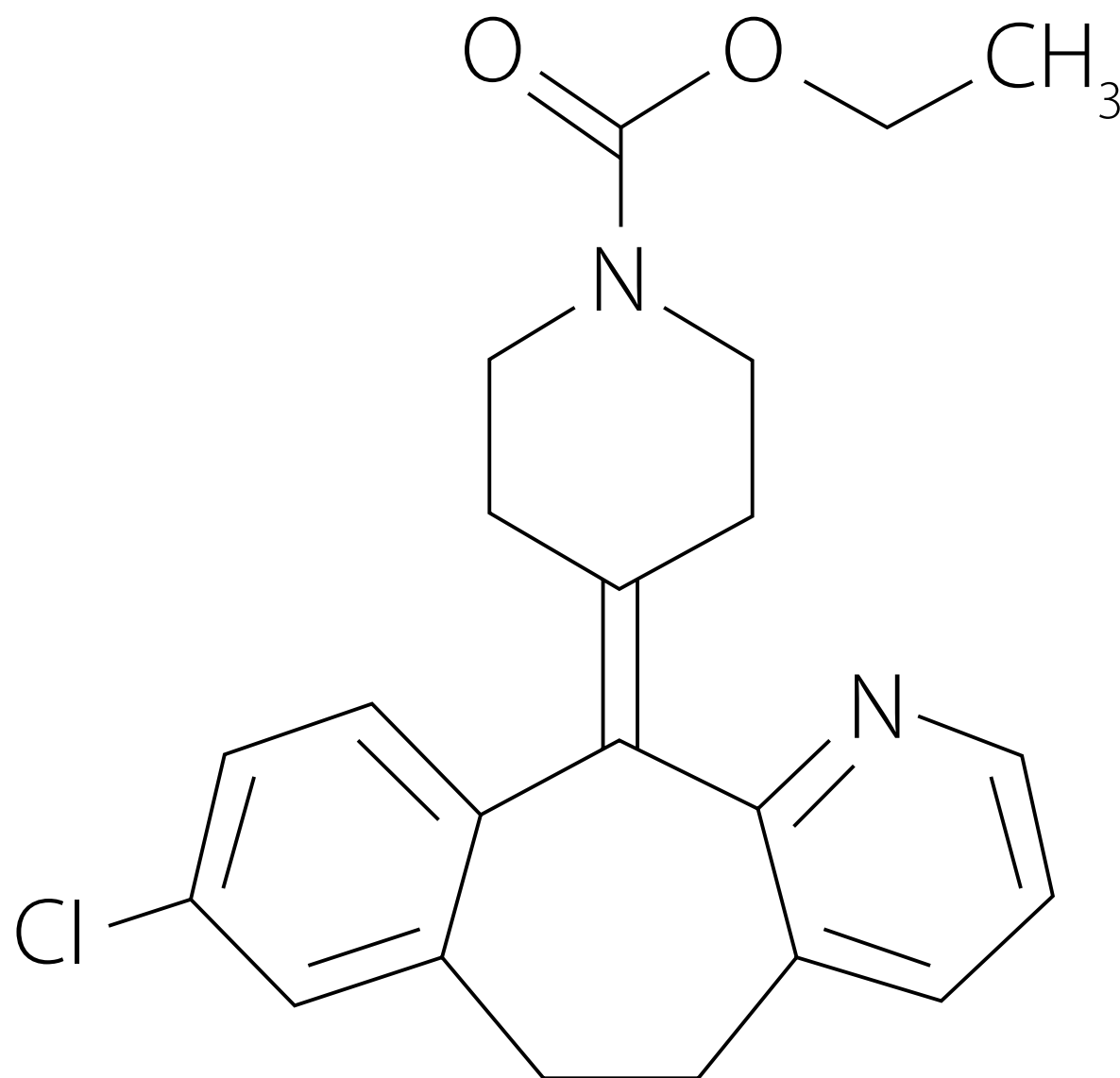
Systémová – cetirizin a levocetirizin, loratadin a desloratadin, fexofenadin, rupatadin, bilastin.

Lokální – levokabastin, azelastin, olopatadin.

Cetirizin a levocetirizin

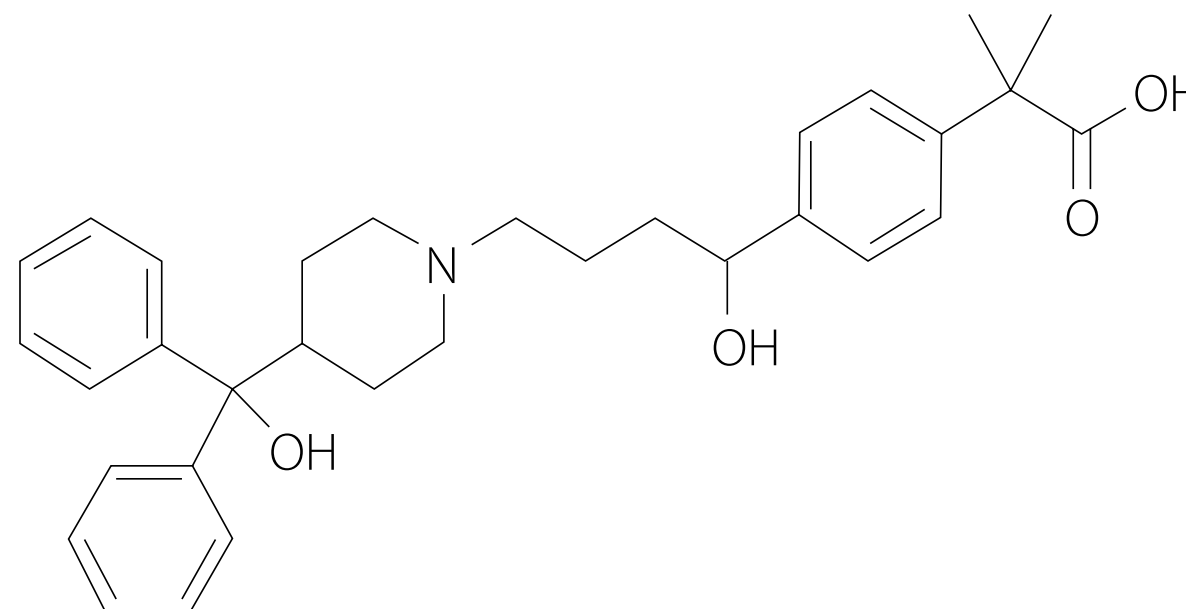
Cetirizin je silný selektivní reverzní agonista periferních H_1 receptorů. Ve studiích byl prokázán rovněž protialergický účinek cetirizinu. Při podání 10 mg jednou nebo dvakrát denně byla pozorována inhibice pozdní fáze průniku eozinofilů do kůže a sliznice spojivkového vaku u atopických osob

Obr. 4. Loratadin



vystavených působení alergenu. Při perorálním podání cetirizinu je dosaženo maximální plazmatické koncentrace za 1 až 1,5 hodiny. Při podávání cetirizinu dobrovolníkům v dávce 10 mg denně po dobu 10 dnů nebyla pozorována kumulace v organismu. Míra biologické dostupnosti cetirizinu není ovlivněna příjmem potravy. Při perorálním podání dochází k metabolismu při průchodu játry. Cetirizin je vylučován především ledvinami.

Obr. 5. Fexofenadin

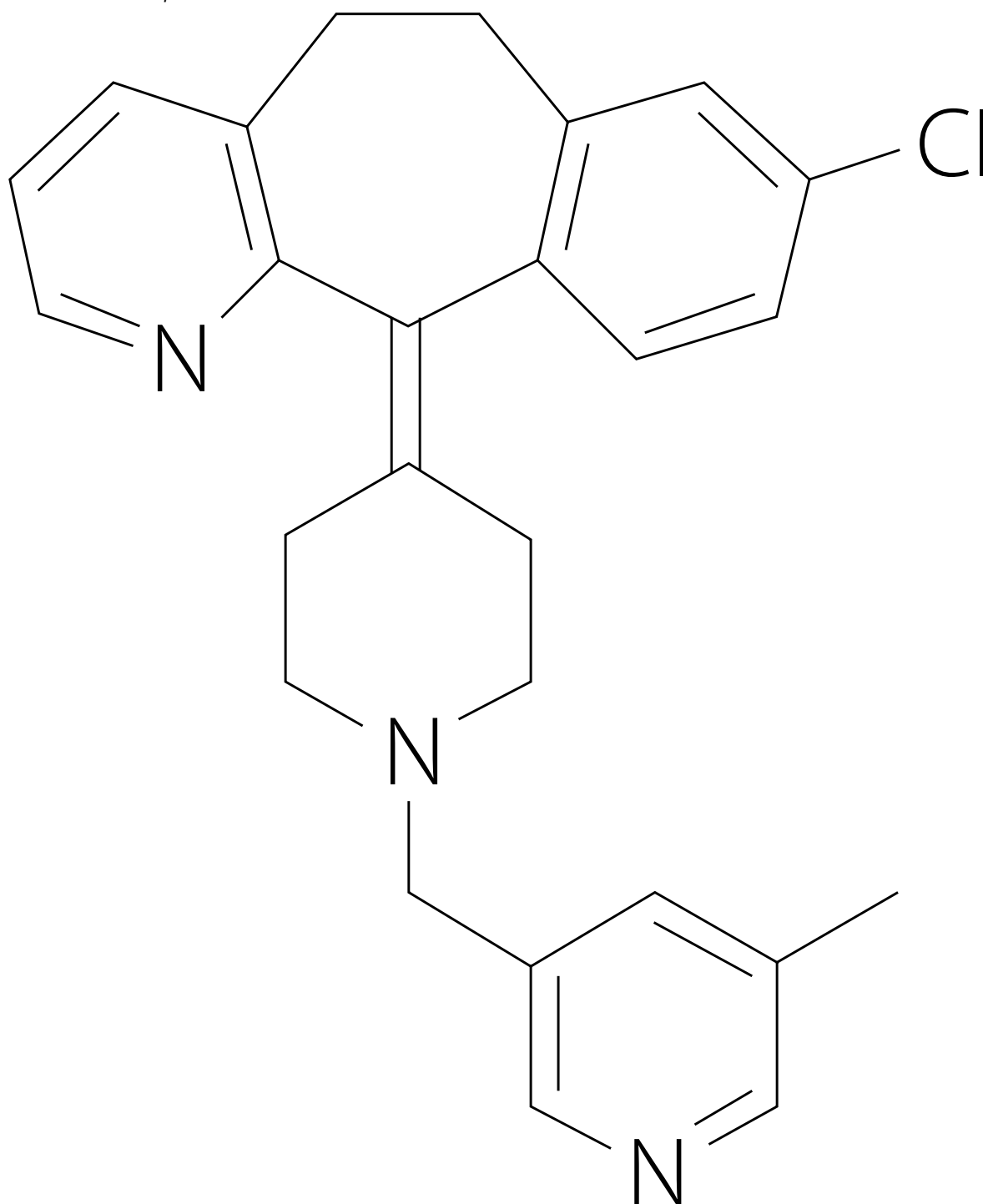


Levocetirizin je optickým enantiomerem cetirizinu, který vykazuje přísné selektivní ovlivnění H_1 receptorů. Afinity levocetirizinu k H_1 receptorům je přibližně dvojnásobná ve srovnání s cetirizinem. Ze studií vyplývá, že po jednorázovém podání dojde k obsazení 90 % periferních H_1 receptorů do 4 hodin od aplikace. Účinnost a bezpečnost levocetirizinu byla prokázána v několika dvojité slepých, placebem kontrolovaných klinických studiích prováděných u dospělých pacientů trpících sezónní, celoroční i perzistující alergickou rinitidou. Levocetirizin je po perorálním podání rychle vstřebáván a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo nezávisle na podané dávce za 0,9 hodiny. Levocetirizin je omezeně metabolizován játry. Z organismu je vylučován převážně ledvinami (asi 85 % podané dávky).

Loratadin a desloratadin

Loratadin patří mezi tricyklická antihistaminika. Jde o léčivo selektivně působící na periferní histaminové receptory H_1 . V průběhu klinických studií

Obr. 6. Rupatadin



nebyl prokázán prakticky žádný účinek loratadinu na H_2 a H_3 receptory. Loratadin nevykazuje významné sedativní nebo anticholinergní účinky, nezabraňuje zpětnému vychytávání noradrenalinu a nemá klinicky významnější účinek na srdeční činnost.

Desloratadin je aktivním metabolitem loratadinu, který vykazuje vysokou selektivitu k H_1 receptoru. Jeho klinické účinnosti je v porovnání s loratadinem dosahováno nižšími podanými dávkami. Významně redukuje uvolňování prozánětlivých cytokinů (IL-4, IL-6, IL-8, IL-13), chemokinů a RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted). Tímto zásahem do kaskády zánětu je vyjádřen jeho významný imunomodulační účinek.

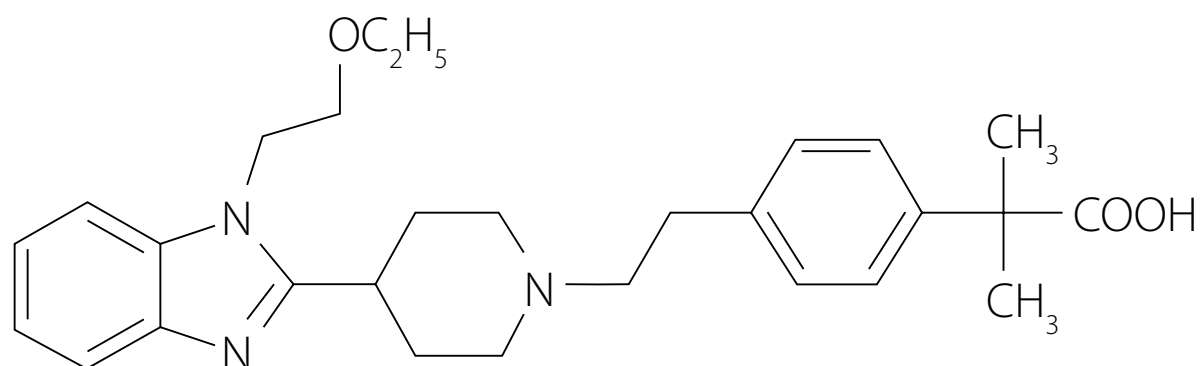
Fexofenadin

Fexofenadin, farmakologicky aktivní metabolit terfenadinu, je selektivně působící antihistaminikum bez sedativního účinku. Při perorální aplikaci dochází k rychlému vstřebávání s dosažením maximální plazmatické koncentrace za 1–3 hodiny. Fexofenadin se poměrně intenzivně váže na plazmatické bílkoviny (60–70 % podané dávky) a je velmi omezeně metabolizován v játrech. Fexofenadin je vylučován převážně žlučí, pouze 10 % podané dávky je vyloučeno ledvinami. Při aplikaci dávky 240 mg jednou denně po dobu jednoho roku zdravým dobrovolníkům a dávky 240 mg dvakrát denně po dobu dvou týdnů pacientům se sezónní alergickou rýmou nebylo pozorováno prodloužení QTc intervalu.

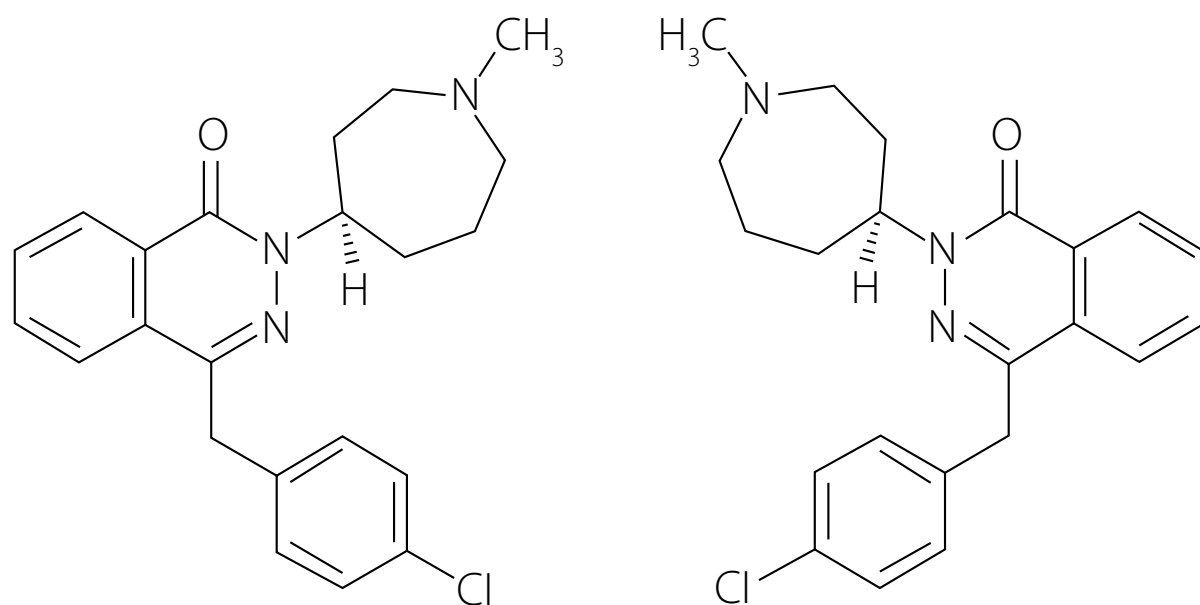
Rupatadin

Rupatadin je dlouhodobě působící vysoce selektivní reverzní agonista H_1 receptoru. Ve studiích prováděných in vitro bylo prokázáno, že rupatadin

Obr. 7. Bilastin



Obr. 8. Azelastin



inhibuje ve vysokých koncentracích degranulaci žírných buněk a uvolňování TNF- α žírnými buňkami. Jeho dalším působením dochází k utlumení tvorby PAF (Platelets Activating Factor).

Po perorální aplikaci je rupatadin velmi rychle vstřebáván a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 0,75 hodině. Vstřebatelnost rupatadinu je významně ovlivněna příjmem potravy, kdy dochází ke zvýšení systé-

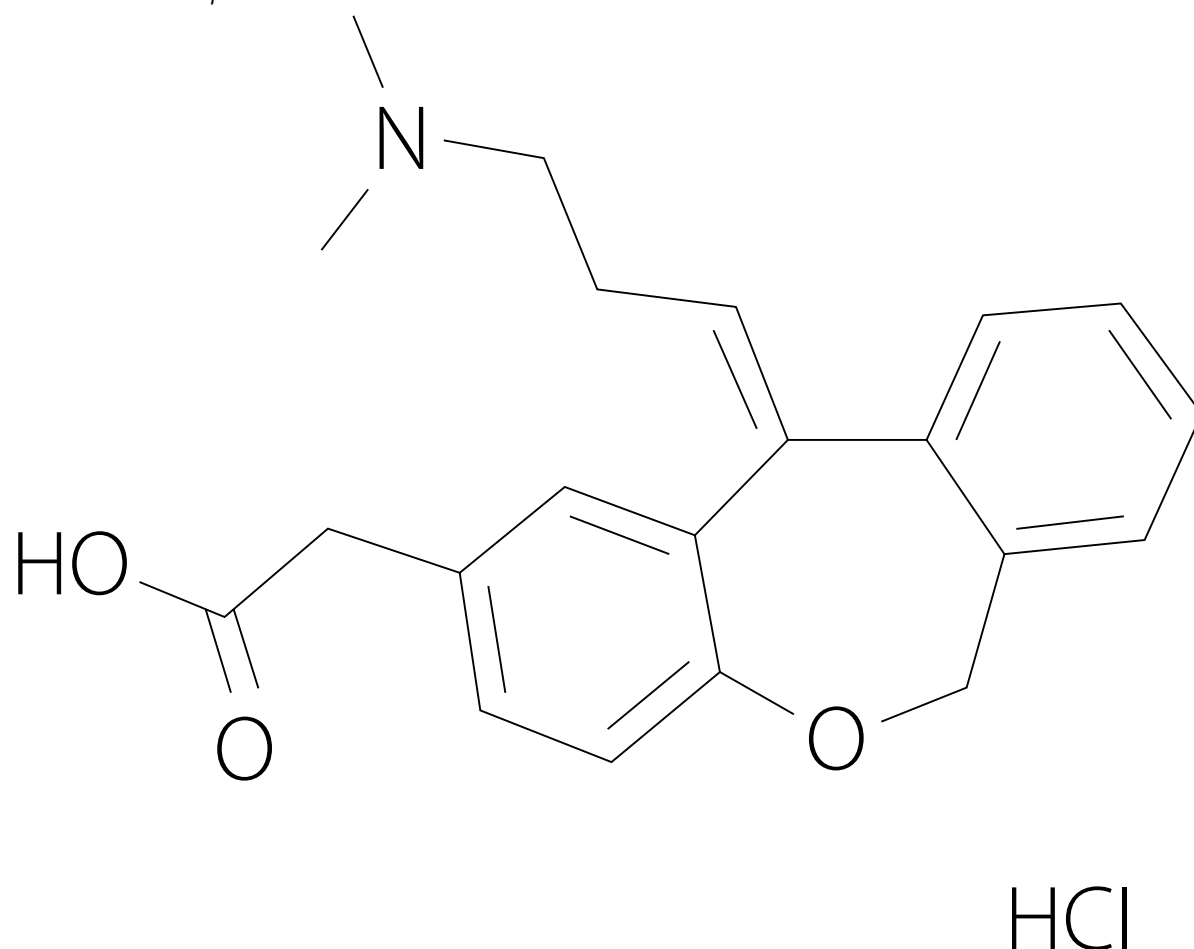
mové expozici asi o 23 % a prodloužení času dosažení maximální plazmatické koncentrace asi o 1 hodinu. Vstřebaný rupatadin je intenzivně metabolizován v játrech na biologicky neaktivní a aktivní metabolity (desloratadin a jeho hydroxylované deriváty) a v nezměněné podobě se prakticky nevylučuje. Je třeba se vyhnout kombinaci rupatadinu se silnými inhibitory CYP3A4, a v kombinaci se středně silnými inhibitory CYP3A4 má být rupatadin podáván s opatrností. Může být nezbytná úprava dávky senzitivních substrátů CYP3A4 (např. simvastatin, lovastatin) a substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprid), protože rupatadin může zvyšovat plazmatické koncentrace těchto léků.

Není doporučeno užívat rupatadin s grapefruitovou šťávou.

Bilastin

Bilastin je nesesedativní dlouhodobě působící antihistaminikum se selektivní afinitou k periferním H₁ receptorům. Nevykazuje prakticky žádnou afinitu k centrálním muskarinovým receptorům. Bilastin inhibuje při jednorázovém podání kožní reakce navozené histaminem, jako jsou zarudnutí či otok, po dobu až 24 hodin. Po perorální aplikaci je absorbováno přibližně 63 % podané dávky a maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo za 1,3 hodiny. Není potřeba úpravy dávky u pacientů s renální insuficiencí. Nemetabolizuje se přes CYP450, takže není potřeba úpravy dávky u pacientů s hepatální insuficiencí a starších pacientů, u kterých hrozí interakce s jinými léky. Biologická dostupnost bilastinu je významně ovlivněna současným podáním ovocných šťáv, zejména pak šťáv grapefruitu, kde může dojít ke snížení dostupnosti až o 30 %. Vstřebaný bilastin je metabolizován velmi omezeně a 95 % podané dávky je v nezměněné podobě vyloučeno stolicí (asi 66 %) nebo močí (asi 28 %). Poločas eliminace je přitom 14,5 hodiny.

Obr. 9. Olopatadin



Azelastin

Azelastin je dlouhodobě působící antialergikum se selektivními antagonistickými účinky na H_1 receptorech. Azelastin inhibuje syntézu a uvolňování chemických mediátorů uplatňujících se v časně i pozdní fázi alergické reakce, jako jsou histamin, leukotrieny, inhibitory PAF nebo serotonin.

LITERATURA

1. Maulina S, Bennett C, Carter B, Cohen SN. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: An abridged Cochrane Systematic Review. American Academy of Dermatology 2015.

Je určen k symptomatologické léčbě a prevenci alergické konjunktivitidy a rinokonjunktivitidy u dospělých, mladistvých a dětí od 4 let. Přípravky s obsahem azelastinu jsou určeny k aplikaci do očí a na nosní sliznici. Zde je obvykle aplikována jedna kapka do každého oka dvakrát, ve zvlášť těžkých případech až čtyřikrát denně, případně do nosu ve formě spreje 2x denně.

V posledním roce je dostupná i fixní kombinace azelastinu s flutikason propionátem k lokální nosní aplikaci (Dymistin®).

Olopatadin

Olopatadin je lokální antihistaminikum s účinky protizánětlivými. Ty jsou zprostředkovány zejména stabilizací membrány žírných buněk. Je indikován v léčbě alergické konjunktivitidy u dospělých a dětí od 3 let věku. Podává se dvakrát denně do každého oka.

Indikace antihistaminik

Sezónní alergická rýma, perzistující alergická rýma, alergická konjunktivitida, urticaria acuta, urticaria subacuta, urticaria chronica, anafylaktická reakce a anafylaktický šok. Antihistaminika II. generace a také antihistaminika II. generace s imunomodulačním působením je možné použít také jako doplňkovou léčbu atopického a kontaktního ekzému, alergického astmatu, sinusitid a migrén. Vzhledem k jejich imunomodulačnímu účinku je jejich podání výhodné také v prevenci opakovaných respiračních infekcí a v prevenci vzniku reakcí při alergenové imunoterapii.



3. Canonica G, Walter, Blaiss Michael. Antihistaminic, Anti-Inflammatory, and Antiallergic Properties of the Nonsedating Second-Generation Antihistamine Desloratadine: A Review of the Evidence. WAO Journal 2011; 4: 47–53.
4. Ohsawa Y, Hirasawa N. The Role of Histamine H1 and H4 Receptors in Atopic Dermatitis: From Basic Research to Clinical Study. Allergology International 2014; 63: 533–542.
5. Shamizadeh S, Brockow K, Ring J. Rupatadine: efficacy and safety of non-sedating antihistamine with PAF-antagonist effect. Allergo J Int 2014; 23: 87–95.
6. Ridolo E, Montagni M, Bonzano L, Incorvaia C, Canonica GW. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. Clinical and Molecular Allergy 2015; 13: 1.
7. Hindmarch I, Shamsi Z, Kimber S. An evaluation of the effect of high-dose fexofenadine on the central nervous system: A double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. Clin Exp Allerg 2002; 32: 133–139.
8. Bystroň J. Antihistaminika v léčbě alergického zánětu. Remedia 2014; 24: 272–278.



Samoléčba očních potíží – s čím může pomoci lékárník?

Milan Odehnal, Jiří Malec

Oční klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN v Motole

Článek se zabývá očními příznaky a potížemi, se kterými se pacient přichází poradit s lékárníkem. Může se jednat o akutní stavy (úraz, zánět) či chronické obtíže (např. syndrom suchého oka) nebo stavy po operacích. Mezi nejčastější problémy v oftalmologické praxi patří tzv. červené oko. Pod obrazem červeného oka se skrývají různé klinické jednotky se zánětlivou, úrazovou nebo i neinfekční etiologií. Řešení vyžadují především záněty spojivek původu bakteriálního, virového nebo chlamydiového. Další pacienti přichází s alergickými projevy na oku a v jeho okolí. V lékárně, často jako v první konzultační linii, lze v těchto případech doporučit volně prodejné přípravky určené k léčbě akutních zánětů spojivek nebo alergických reakcí. Lékárník může poradit i při různých zánětech víček, jako je vlčí nebo ječné zrna. Aktuálním problémem oftalmologických pacientů jsou potíže spojené se suchým okem. Primárním postupem je pravidelná a dlouhodobá aplikace lubrikačních gelů a umělých slz. Podobně lze poradit pacientům po očních operacích např. po plastické úpravě víček, kdy jsou indikovány léky tlumící otok a bolest. Nedílnou a velmi důležitou součástí poradenství je i doporučení lékárníka jakým způsobem, v jakém pořadí, v jaké formě, jak často a kdy aplikovat léčebné přípravky.

Klíčová slova: bakteriální konjunktivitidy, alergické konjunktivitidy, virové konjunktivitidy, suché oko, vlčí zrna, ječné zrna, blefaritida, blefaroplastika.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Milan Odehnal, MBA, milan.odehnal@fnmotol.cz

Oční klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2016; 12(3e): e29–e42

Článek přijat redakcí: 3. 12. 2015

Článek přijat k publikaci: 6. 4. 2016



Selftherapy with eye problems - how can deal and help the pharmacist?

The article deals with eye problems and symptoms that the patient comes to consult by the pharmacist. It may be acute difficulties (injury, inflammation) or chronic problems (like dry eye), or conditions after surgeries. The most common problems are known as „the red eye“. Below the multifaceted image of „red eye“ are hiding clinical entities with inflammatory etiology mainly from bacterial, viral over to chlamydial conjunctivitis. Very often, patients comes with allergic changes on the eyes or in the eye area. At the pharmacy, often as the first line of consultation, it is recommended OTC products for the treatment of acute conjunctivitis or allergic reactions. The pharmacist can deal with inflammation of the sebaceous glands of the eyelids, such as chalazion or sty. Perhaps the most common problem of ophthalmic patients are difficulties associated with dry eye syndrome. Primary is regular and long-term application of various lubricating gels and artificial tears. Similarly, it may counsel patients following ocular surgery eg., after plastic surgery of the eyelids, where are indicated drugs dampening pain and swelling. As part of this pharmacist recommendation is how, in which order, in which form, how many times a when to apply the medication.

Key words: bacterial conjunctivitis, allergic conjunctivitis, viral conjunctivitis, dry eye, chalazion, sty, blefaritis, blepharoplastics.

Možnosti podání očních léků

Pouze 1–10 % topicky podaných očních léků je absorbováno do očních tkání (1). Absorpce léků závisí na době trvání kontaktu léku s okem, koncentraci léku a tkáňové permeabilitě oka. Malé lipofilní molekuly pronikají lépe přes rohovku a větší hydrofilní molekuly lépe pronikají přes spojivku. Pokud lék obsahuje viskózní substance, jako je např. metylcelulóza nebo polyvinylalkohol, je penetrace léku rohovkou snadnější. Oční kapky jsou nejčastější formou podávání léčiv při terapii nemocí oka. Oproti celkově podaným lékům má místní podání výhodu, protože je v tkáních předního segmentu oka dosažena potřebná koncentrace účinné látky a jsou zároveň omezeny celkové nežádoucí účinky. Způsob podání ve formě kapek má krátkou dobu účinnosti, ale na druhé straně nezhoršuje vidění. Oční kapky by měly být aplikovány přes den a ve větší frekvenci (obvykle po 1 až 3 hodinách) v závislosti na závažnosti stavu. Pro zlepšení absorpce léku se doporučuje při aplikaci očních kapek stlačit prstem vnitřní koutek, resp.

oblast slzného vaku, aby se omezil odtok kapek slznými cestami. Optimálně se aplikace provádí tak, že si sedící pacient prstem odtáhne dolní víčko a oční lék (kapky nebo masť) aplikuje do spojivkového vaku. Pacient přitom zavře na 3 minuty oči. Pomůckou při této činnosti, zvláště u starých lidí, může být zrcadlo. U kojenců a batolat je třeba dítě imobilizovat (tělo i hlavu) a kapky nebo masť vpravit do spojivkového vaku.

Oční masti prodlužují čas, po který je účinná látka v kontaktu s rohovkou, ale nikdy je nedáváme ani jako první pomoc při pronikajícím poranění oka (1).

Léky ve formě mastí aplikujeme na noc, protože jinak zhoršují vidění. Gely mají podobné vlastnosti jako masti, ale nezhoršují tolik vidění.

Oční roztoky jsou vhodné k výpachům dráždivých látek nebo cizích tělísek z oka a spojivkového vaku. Mezi další formy aplikace očních léků, prováděné pouze lékařem, patří podspojivkové, subtenonské, parabulbární nebo nitrooční injekční podání (1).

1.0 Infekční záněty předního segmentu oka

1.1 Diagnóza:

Bakteriální zánět spojivek – bakteriální konjunktivitida

Bakteriální záněty spojivek se vyskytují v pozdním jaru a období podzimu. Příčinou těchto infekčních zánětů jsou zejména bakterie typu *Haemophilus influenzae* (u dětí), streptokoky a stafylokoky.

Hlavními obtížemi jsou hnisavá sekrece, zarudnutí, pocity řezání a pálení očí.

Typické jsou stesky pacientů na „zalepené oči“ po probuzení.

Obr. 1. Bakteriální hnisavá konjunktivitida



Někdy se vyskytují obtíže charakteru pocitu cizího tělíska (písku v očích), otoků víček, tlaku v očích, slzení.

Klinický obraz: Bakteriální konjunktivitida je charakterizována zarudnutím tarzální (víčkové) a bulbární spojivky, tedy obrazem „červeného oka“ s hojnou hlenohnisavou sekrecí (**Obr. 1.**). Postiženy jsou téměř vždy obě oči (většinou začne hnisat jedno oko a do dvou dnů obě oči). U akutních forem bývá mírný až střední otok víček. U chronických forem je otok minimální (2).

Léčba a doporučení v lékárně: Zpočátku můžeme aplikovat lokální dezinfekční léky ve formě kapek a mastí (např. Ophthalmo-Septonex ung. 3–5x denně nebo Ophthalmo-Septonex gtt. 5x denně). Při hnisavé sekreci

Obr. 2. Virový zánět spojivek – povrchní překrvení a minimální sekrece oka



doporučíme před aplikací léků mírně vyplachovat spojivkový vak oční vodou s kyselinou boritou (u dětí např. Omisan Baby gtt. 5× denně nebo Ocuflash gtt. 5× denně). Pacienta vždy upozorníme na možnost přenosu infekce na rodinné příslušníky nebo okolí. Je nutné dodržovat zvýšená hygienická opatření (vlastní ručník, vlastní hygienické potřeby, dezinfekce věcí běžné potřeby).

U infekčních zánětů spojivek a rohovek se cíleně ptáme, zda pacient nosí kontaktní čočky. Nositelé kontaktních čoček by měli, u mírného podráždění oka, aplikovat kapky minimálně 10 minut před nasazením čoček a vždy až 5 minut po jejich vyndání. Pokud je nutné oční kapky aplikovat vícekrát denně spolu s podáním oční masti na noc, nedoporučuje se nošení kontaktních čoček vůbec. Při hnisavých nebo virových zánětlivých stavech oka je nutné nošení čoček přerušit až do doby vyhojení a ústupu zánětu. Optimální je také doporučit, z hlediska vzniku infekce oka, nošení tzv. jednodenních – disposable čoček, které se každý den mění za zcela nový pár (většinou se nosí čočky výměnné 14denní nebo měsíční). Při výrazné iritaci oka nebo bolestech či poruchách vidění spojených s nošením kontaktních čoček je vhodné pacienta raději vždy odeslat k očnímu lékaři (riziko zánětlivého poškození rohovky) (2).

Kdy doporučit konzultaci u oftalmologa? Pokud do týdne hnisavý zánět neodezní (bakteriální záněty trvají cca 7 dnů), nebo když si pacient stěžuje na výraznou bolest nebo snížené vidění.

1.2 Diagnóza: Virový zánět spojivky a rohovky – virová konjunktivitida nebo keratokonjunktivitida

Typickým původcem virových zánětů oka jsou adenoviry nebo herpetické viry. Obecně je největší výskyt těchto zánětů na podzim a v zimě. Virové záněty

spojivek a rohovky jsou vysoce přenosné a mají sklon k epidemickému šíření. Nejčastěji jde o adenovirové konjunktivitidy (ve formě virového zánětu spojivky i rohovky). Nejčastější jsou záněty obou očí, které rychle nastupují a většinou odezní do 2–3 týdnů. Můžeme se také setkat s herpetickou konjunktivitidou.

Hlavními obtížemi jsou zvýšené slzení, zarudnutí, pocit cizího tělíska – řezání a pálení a serózní sekrece. Pokud je postižena rohovka, pacient si stěžuje i na mlhavé vidění.

Klinický obraz: Klinický obraz u akutních virových konjunktivitid je provázen preaurikulární lymfadenopatií a k diagnóze nás nasměruje spojitost s respiračním infektem. Oko je překrvené, někdy vidíme i podspojivkové

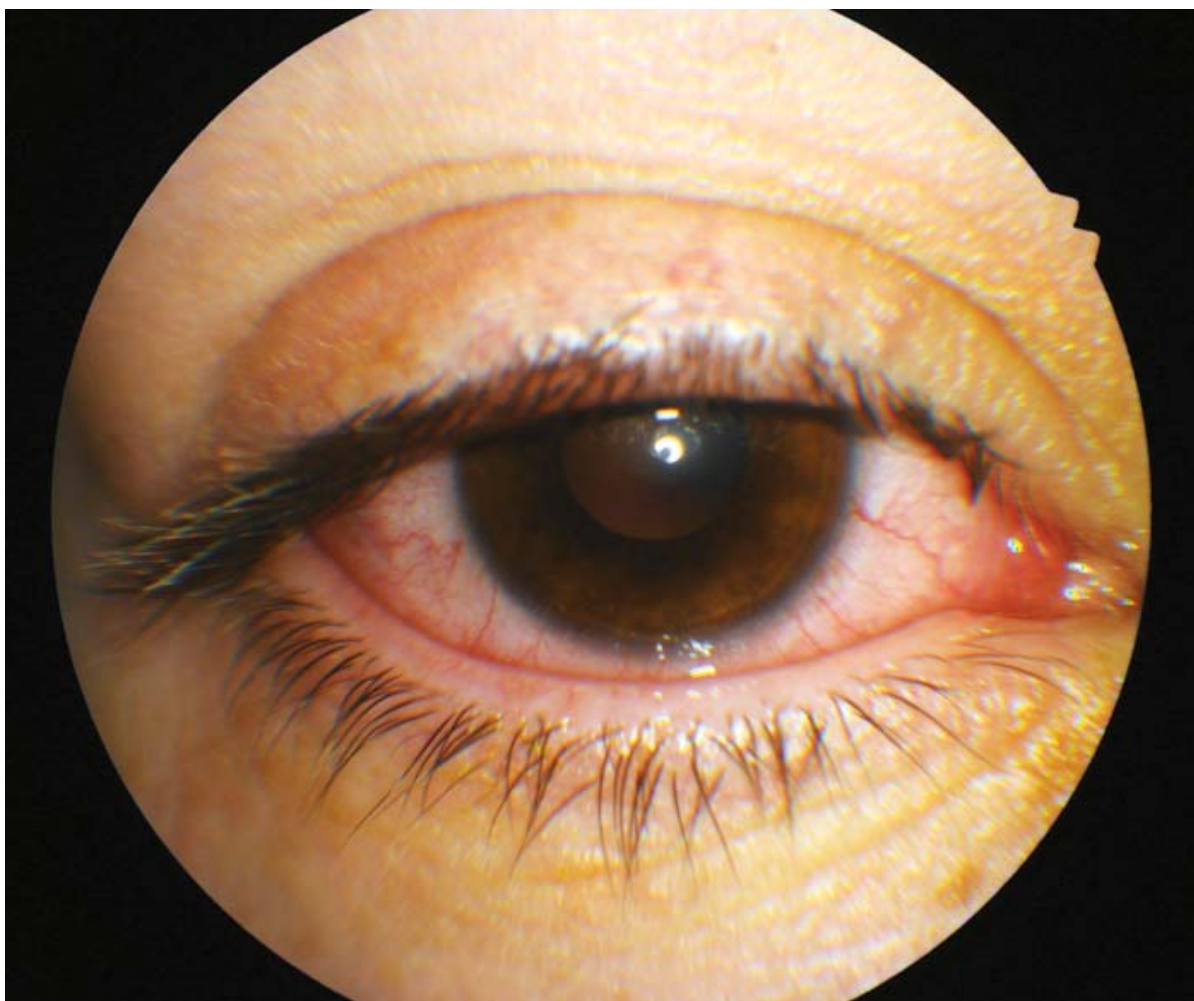
Obr. 3. Virový zánět rohovky – prorůstání cév do rohovky



krvácení a otok víček (**Obr. 2.**). Často jsou postiženy obě oči a do týdne se u většiny nemocných objevuje také zánět rohovky (**Obr. 3**). Při postižení rohovky si pacient začíná stěžovat na zhoršené vidění.

Léčba a doporučení v lékárně: Terapie virových afekcí spojivky a rohovky je převážně symptomatická. Kauzální léčba neexistuje. Spojivkový vak opět mírně vyplachujeme oční vodou s kyselinou boritou, doporučujeme nosit tmavé brýle ke snížení světloplachosti a iritace očí. Je vhodné podávání indiferentních dezinfekčních kapek jako např. Ophthalm-

Obr. 4. Alergická reakce – otok víčka, slzení, překrvení spojivek



Septonex gtt. 5x denně. Pomáhají také studené obklady. Přenos viru se často děje kapénkovou infekcí, přímým kontaktem s infikovanou osobou prsty, ručníkem nebo vodou. Proto pacienta informujeme o možném přenosu infekce a dodržování přísných hygienických pravidel.

Kdy doporučit konzultaci u oftalmologa? Pokud si pacient stěžuje na bolest očí, neustupující světloplachost a udává zhoršené vidění. V současné době probíhá výpadek oční antivirové masti Zovirax ung. V léčbě lze používat pouze Virgan oční gel, který předepisuje oční lékař.

1. 3. Diagnóza: Záněty duhovky a řasnatého tělíska – uveitida, resp. iridocyklitida

V praxi jsou častější záněty duhovky a řasnatého tělíska – iridocyklitidy.

Hlavními obtížemi jsou slzení, světloplachost a tupá bolest oka především při pohledu do blízka. Zraková ostrost je v počátečním stadiu v normě. Později může dojít k jejímu poklesu a je narušeno zaostřování (akomodace).

Klinický obraz: Oko je na rozdíl od bakteriálních a alergických zánětů spojivek temně červené (až fialové), podráždění je patrné zejména v oblasti ciliárního tělesa kolem rohovky – tzv. hluboká ciliární injekce (3).

Léčba a doporučení v lékárně: Při podezření na tyto stavy odeslat pacienta k očnímu lékaři.

2.0 Záněty víček

2.1 Diagnóza: Ječné zrno – hordeolum. Vlčí zrno – chalazion

Příčinou těchto bolestivých afekcí je infekční zánět ucpaných mazových žlázek víček (žlásky mezi řasami víček nebo žlásky na tarzální chrupavce víčka).

Obr. 5. Alergický zánět spojivek – otok spojivky

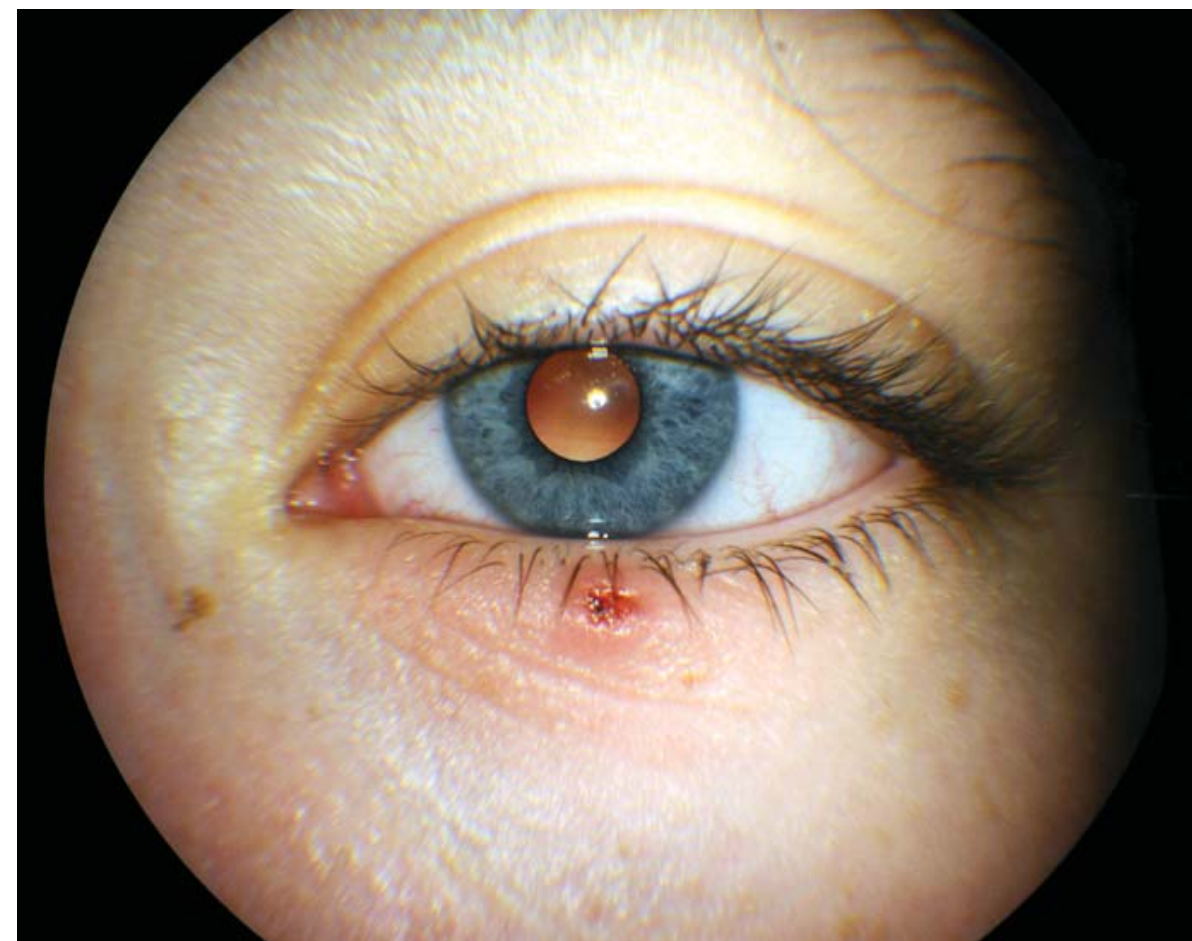


Hlavními obtížemi jsou tlak na víčku, otok víčka a bolest při dotyku.

Klinický obraz je charakterizován bolestivým zduřením a zčervenáním u okraje víčka (hordeolum) nebo dále od jeho okraje (chalazion) (**Obr. 6. a 7.**).

Léčba a doporučení v lékárně: Můžeme aplikovat studené obklady (tlumí bolest a otok) nebo teplé obklady na víčka. Teplé obklady urychlí spontánní perforaci („dozrání“ zrna), i když je to obvykle pro pacienty dosti bolestivé a nepříjemné. Doporučit při bolesti můžeme běžná analgetika a lokálně Ophthalmio-Septonex gtt. 5x denně do očí přes den a na noc

Obr. 6. Chronické vlčí zrno na dolním víčku

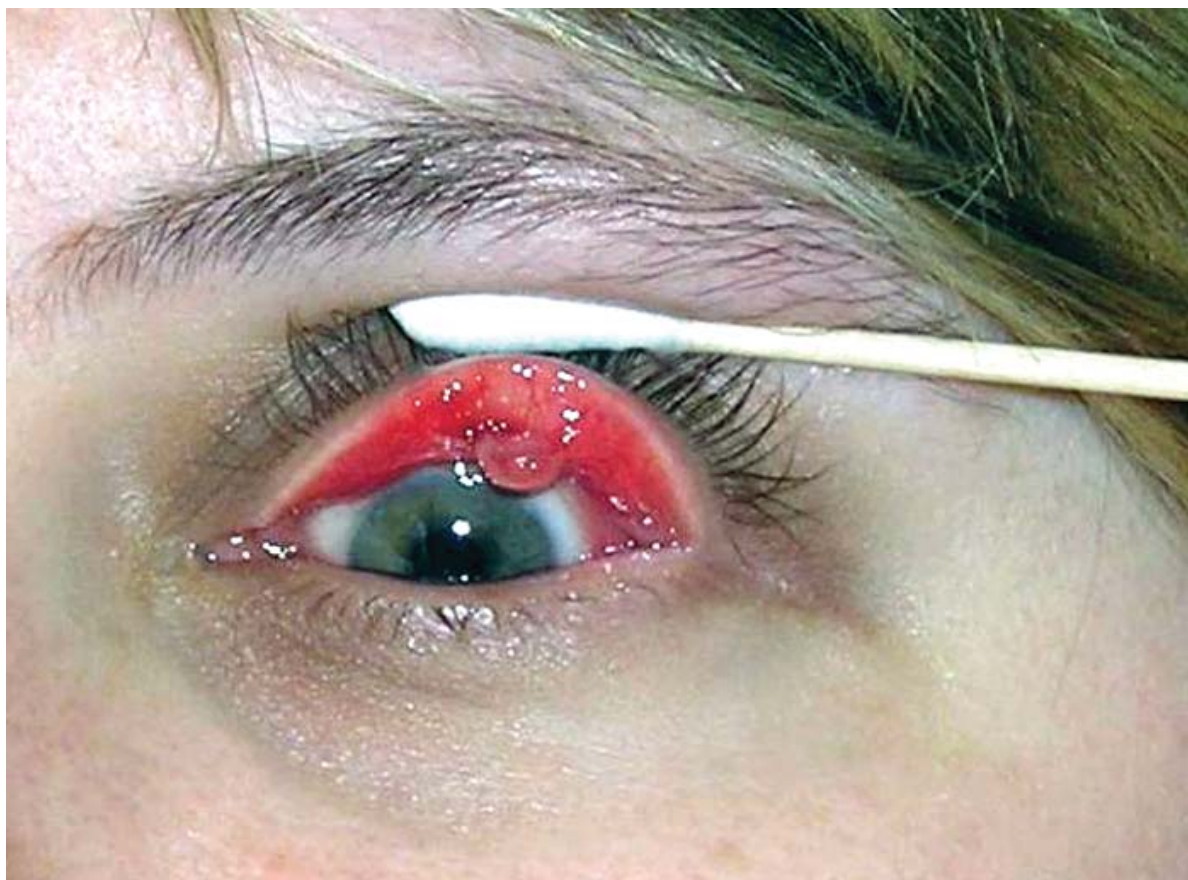


mast. Důležitá je i hygiena okrajů víček – např. přípravek Blephagel. Pacienta upozorníme, že hordeolum či chalazion nikdy nevymačkáváme (3). Pokud je na povrchu útvaru patrný bělavý absces (bílá čepička na okraji víčka), pacienta odešleme k oftalmologovi (většinou se v tomto stadiu provádí incize a excize útvaru).

3.0 Episkleritida

Poměrně častý bývá zánět pojivové tkáně mezi spojivkou a sklérou. Příčina je většinou nejasná. Příčinou zánětu bývají bakterie nebo viry.

Obr. 7. Vlčí zrno na spojivce horního víčka



Hlavní obtíží pacientů je pocit tlaku spojený se slzením a světloplachostí.

Klinický obraz: Zánět je převážně jednostranný a na oku můžeme v oblasti oční štěrbině pozorovat sektorovité nebo difuzní překrvení povrchních episklerálních cév.

Léčba a doporučení v lékárně: Zánět většinou ustoupí spontánně do dvou týdnů. Můžeme doporučit lokální aplikaci např. Ophthalmo-Septonex gtt. několikrát denně a na noc mast.

Při výraznějším nebo nejasném nálezu nebo při neustupujících potížích je vhodná konzultace s oftalmologem.

4.0 Záněty Meibomových žláz – meibomianitis (zadní blefaritida)

Příčinou této afekce je pasivní retence sekretu Meibomských žláz, které se nacházejí na okrajích víček. Setkáváme se s chronickými stavy, které mohou být doprovázeny záněty spojivek, hordeoly, chalaziony a také s příznaky suchého oka. U těchto zánětů se kombinuje složka zánětlivá s alergickou (3).

Hlavními potížemi jsou pocit iritace, slzení nebo svědění až pálení na okrajích víček, a to především po ránu.

Klinická diagnóza: Většinou bývají postiženi lidé středního věku. Prvním příznakem je bělavý zpěněný sekret patrný na okrajích někdy již chronicky zánětlivě změněných víček.

Léčba a doporučení v lékárně: Doporučíme zvýšenou hygienu víček, např. přípravek Blephagel. Můžeme využít Ophthalmo-Azulen ung. a celou škálu okulárních lubrikancií v léčbě suchého oka. Manuálně vymačkávat sekret z víček může pacient až po poučení oftalmologem.

5.0 Alergický zánět spojivek – alergická konjunktivitida

Alergické reakce očí nejčastěji probíhají pod klinickým obrazem sezónní alergické konjunktivitidy a atopické konjunktivitidy. Sezónní alergická konjunktivitida se vyskytuje v pylovém období a je doprovázena sennou rýmou. Atopická konjunktivitida probíhá většinou pod obrazem chronického zánětu bez sezónních vlivů. Tento zánět spojivek je reakcí na kočičí nebo psí srst, domácí prach, roztoče apod. Může být spojen s astmatem a ekzémem (až u 70 % pacientů s alergickými záněty spojivek) (2).



Hlavními obtížemi jsou svědění a slzení většinou obou očí. Oční problémy jsou většinou doprovázeny kýcháním a svěděním v nose.

Někdy se vyskytujícími obtížemi jsou zarudnutí, pálení, serózní či hlenovitá sekrece.

Klinický obraz doprovází hlenovitá sekrece, překrvení spojivky („červené oko“) a někdy chemóza (prosáknutí, otok) spojivky. Někdy bývá přítomen i otok víček (**Obr. 4. a 5.**).

Léčba a doporučení v lékárně: Pacientům s alergickými projevy očí doporučíme nemnout si oči a pokud možno omezit styk s alergenem. První rada u alergických konjunktivitid spočívá v provádění rozumných výplachů spojivkového vaku oční vodou s kyselinou boritou (rozředí se alergen) a aplikací studených obkladů, které přinášejí velkou úlevu. Můžeme podávat indiferentní oční kapky na bázi rostlinných přípravků (např. Ocuflash gtt. 5x denně) a dobrou službu prokáží i umělé slzy. Často užívaným přípravkem v počínající akutní fázi alergie je volně prodejný Ophthalmo-Evercil gtt. Ophthalmo-Evercil gtt. obsahuje fenylefrin a eskulin. Omezuje překrvení spojivek (zúží kapiláry) a snižuje jejich otok. Ophthalmo-Evercil je vhodný k aplikaci u mírné alergické reakce očí, ale i pro běžné zevní podráždění spojivek (kouř, kontaktní čočky, vítr). Není vhodný pro malé děti (pod 3 roky), protože obsahuje fenylefrin. Frekvence podání by měla být 4x denně 1 kapka po dobu jednoho týdne, ne více.

Přípravek Visine Classic gtt. (obsahuje tetrazolinchlorid) ve frekvenci podání 5x denně je docela vyzkoušený a účinný lék při mírném podráždění očí. Tento přípravek způsobí krátkodobou vazokonstrikci episklerálních cév, a tím se zmenší otok spojivky. Pomůže i obecně v případech červeného oka. Další přípravek Visine „Unavené citlivé oči“

gtt. obsahuje TS-polysacharid a je opět přípravkem na krátkodobou úlevu alergikům a při mírném podráždění oka. Obdobný preparát je Visine „Suché oči“ gtt., který je k dostání ve formě gelu (vhodná je aplikace na noc). Podobně jako u léků na suché oko je třeba tyto jednotlivé preparáty u pacientů vyzkoušet. Přípravek Visine Classic gtt. je oblíbený a je volně prodejný.

Léčbu středně těžké oční alergie je dobré začít se stabilizátorem membrány žírných buněk. Tyto léky (nejznámější je kromoglykát sodný) působí preventivně bloádou uvolňování mediátorů zánětu. Další skupina léků, tj. antihistaminika, kompetitivně antagonizují účinek histaminu na H_1 receptorech (pocit svědění) a H_2 receptorech (zarudnutí a otok spojivky oka). Antihistaminika svým účinkem zabrání především vazodilataci cév. Antihistaminika 1. generace představují při lokálním podání antazolin nebo emedastin. Antihistaminika 2. generace obsahují např. levokabastin (Livostin gtt.) nebo azelastin (Allergodil gtt.) a mají dlouhodobější účinek. Obě generace použijeme především u chronických projevů alergie. Tyto léky jsou volně prodejné.

Kombinované preparáty obsahující antialergika a antihistaminika (ketotifen, olopatadin (oblíbený Opatanol gtt.)) jsou dnes optimální variantou, protože tlumí jak akutní projevy alergie, tak brání dalšímu rozvoji lokálního onemocnění. Tyto kombinované léky jsou vázané na lékařský předpis (4).

Léčba oftalmologa: Svízelné a těžké projevy alergických reakcí vyžadují lokální nebo celkové podání kortikoidů, např. dexametasonu. Dobrou službu dělají i nesteroidní antiflogistika, která snižují tvorbu prostaglandinů a modulují zánětlivou reakci. Účinným doplňkem terapie jsou orálně podávaná antihistaminika. Imunologická terapie je cílena na desenzibilizaci.

**Tab. 1.** Volně prodejné léčivé a další přípravky při očních obtížích

Příznaky, choroba	Název léčivého přípravku	Forma	Účinná látka	ATC skupina
Dráždění oka, nehnisavé záněty spojivek, pálení očí, iritace oka, „unavené oči“	OPHTHALMO-EVERCIL	gtt	Phenylephrinum, esculinum	S01Fb
	OPHTHALMO SEPTONEX	ung	Carbethopendecinii bromidum	S01AX
	OPHTHALMO SEPTONEX	gtt	Carbopendecinum bromidum	S01AX
	VASOPOS N	gtt	Tetryzolini hydrochloridum	S01GA02
	VISINE CLASSIC	gtt	Tetryzolini hydrochloridum	S01GA02
	ARTELAC CL	gtt	Hypromelóza	neregistrován
	ARTELAC UNO CL	gtt	Hypromelóza	neregistrován
	AVILUT	gtt	Výtažek ze slézu, hypromelóza	neregistrován
	HYE	gtt	Hyaluronát sodný	neregistrován
	HYLO-CARE	gtt	Kyselina hyaluronová, dexpanthenol	neregistrován
	HYLO-COMOD	gtt	Kyselina hyaluronová	neregistrován
	HYLOFRESH	gtt	Hyaluronát sodný, tinktura z Eufasia officinalis	neregistrován
	HYLO-GEL	gel	Kyselina hyaluronová	neregistrován
	HYLO-PARIN	gtt	Kyselina hyaluronová a heparin	neregistrován
	OCUFLASH	gtt	Výtažek ze světlíku lékařského	neregistrován
	OKO RELAX	gel	Hydrolyzát hemoglobinu, extrakt z heřmánku, měsíčku lékařského, světlíku, šípku, lutein, beta karoten, laktát zinku,	neregistrován
	OMISAN	gtt	Extrakt z heřmánku	neregistrován
	OMISAN BABY	gtt	Extrakt z heřmánku	neregistrován
	OPTICALM Modré kapky	gtt	Výtažek z chrpy, komonic, bezu černého, heřmánku, vilínu	neregistrován
	OPTIVE	gtt	Carboxymethylcelulóza, glycerin	neregistrován
	PARIN-POS	ung	Heparin sodný	neregistrován



	REFRESH	gtt	Karboxymethylcelulóza	neregistrován
	SENSIVIT	gtt	Carmellosum natricum	neregistrován
Příznaky suchého oka	VIDISIC	gel	Carbomerum	S01XA20
	TEARS NATURALE II	gtt	Dextranum, hypromelosum	S01XA20
	AVILUT	gtt	Výtažek ze slézu, hypromelóza	neregistrován
	CATIONORM	emulze	Kationická emulze	neregistrován
	HYABAK 0,15%	gtt	Kyselina hyaluronová, aktinochinolon	neregistrován
	HYE	gtt	0,4% Hyaluronát sodný	neregistrován
	HYLO-CARE	gtt	Kyselina hyaluronová, dexpanthenol	neregistrován
	HYLO-COMOD	gtt	Kyselina hyaluronová	neregistrován
	HYLO-FRESH	gtt	Hyaluronát sodný, tinktura s Eufasia officinalis	neregistrován
	HYLO-GEL	gel	Kyselina hyaluronová	neregistrován
	HYLO-PROTECT	gtt	Hyaluronát sodný, ectoin	neregistrován
	HYPROMELOZA-P	gtt	Hypromellose	neregistrován
	LACRISYN	gtt	Hypromellose, acidum boricum, natrii tetraboras decahydricus	neregistrován
	OPTICALM Modré kapky	gtt	Výtažek z chrpy, komonic, bezu černého, heřmánku, vilínu	neregistrován
	OPTIVE	gtt	Carboxymethylcelulóza, glycerin	neregistrován
	OPTIVE Plus	gtt	Carboxymethylcelulóza, glycerin, OsmoMax	neregistrován
	RECUGEL	gel	Dexpanthenol	neregistrován
	SYSTANE Balance	gtt	Propylenglycol	neregistrován
	SYSTANE GEL DROPS	gtt	Polyethylenglycol, propylenglykol	neregistrován
	SYSTANE ULTRA	gtt	Polyethylenglycol, propylenglykol	neregistrován
	TEARS AGAIN	spray	Fosfolipidy, kyselina olejová, lanolinová, linoleová, vitamin E	neregistrován

	VISIAL Suché oči	gtt	Hyaluronát sodný, výtažek z Aloe vera	neregistrován
	VISMED	gel	Hyaluronát sodný	neregistrován
	VITA-POS	ung	Retinol palmitát	neregistrován
Drobné eroze, cizí tělísko	OCUFLASH	gtt	Výtažek ze světlíku lékařského	neregistrován
	OPHTAL	sol	Acidum boricum, benzododecinii bromidum	S01AX
	OPHTHALMO-AZULEN	ung	Guaiazulenum	S01AX01
Podráždění oka u nositelů kontaktních čoček	ARTELAC CL	gtt	Hypromelóza	neregistrován
	ARTELAC UNO CL	gtt	Hypromelóza	neregistrován
	HORIEN	gtt	Hyaluronát sodný	neregistrován
	HYAL-DROP	gtt	Kyselina hyaluronová	neregistrován
	REFRESH	gtt	Karboxymethylcelulóza	neregistrován

6.0 Poruchy slzného filmu

6. 1. Diagnóza: Suché oko, resp. syndrom suchého oka

Tzv. suché oko patří v oftalmologii mezi nejčastější ambulantně řešená onemocnění. Pojem „suché oko“ používáme spíše v souvislosti se změnami životního stylu a jeho vlivu na povrch oka. Syndrom suchého oka je název pro již závažný stav vyskytující se u různých systémových onemocnění, který je spojen s povšechnou suchostí sliznic, u kterých může dojít i k poškození zraku (5). Problematika suchého oka představuje složitou patogenezi, v níž dominuje zvýšená osmolarita slz, která primárně vede k nestabilitě slzného filmu rohovky (4). Slzný film oka může být poškozen místním nebo celkovým onemocněním. Narušení slzného filmu může postihnout buď jeho jednotlivé složky, nebo všech-

ny vrstvy (vodní, mucinovou nebo lipidovou vrstvu). Celkové snížení objemu slz, resp. poruchu vodní složky slzného filmu, vídáme např. u systémových onemocnění, jako je Sjögrenův syndrom, u poruch slzné žlázy, ale i u nositelů kontaktních čoček, při užívání některých léků a u starších lidí. Zvýšené odpařování slz (evaporativní porucha) je typické pro nositele kontaktních čoček (vnější účinek na metabolismus slz), při nedovírání víček, u zánětů okrajů víček (blefaritida = vnitřní, přímý impuls pro evaporaci) nebo při místním podávání léků obsahující preservancia (1).

Řada nepříznivých životních podmínek u predisponovaných lidí vyvolává nebo zhoršuje příznaky suchého oka (např. vítr, prach, kouř, klimatizace, práce u počítače). Dále se na vzniku suchého oka mohou podílet hormonální změny (menopauza), zmíněná autoimunitní



onemocnění (např. Sjögrenův syndrom), onemocnění štítné žlázy, alkoholismus nebo diabetes. Výrazná je i spojitost s některými léky, jako jsou např. antidepressiva, antihistaminika nebo i lokální oční kapky a masti. Nositelé kontaktních čoček, jak bylo výše řečeno, jsou typickou skupinou pacientů se suchým okem. Ženy a starší lidé bývají obecně postiženy více (5).

Hlavními obtížemi u suchého oka jsou pálení a řezání v očích, pocit cizího tělíska, pocit unavených očí a někdy paradoxně i slzení. Subjektivní potíže jsou u nemocných s poruchou vodné složky slzného filmu největší večer, naopak u poruchy lipidové složky bývají větší po ránu.

Klinický obraz: Stanovit přesnou diagnózu je možné pomocí důkladné anamnézy a speciálních testů, které hodnotí produkci slz a jejich kvalitu, resp. stav jednotlivých složek slzného filmu.

Léčba a doporučení v lékárně: Suché oko je nevyléčitelné, ale pacientům uleví pravidelná substituce slz, která je dnes prvním krokem léčby. V případě typických potíží (subjektivní potíže jsou u suchého oka větší než objektivní nález) je možné aplikovat několikrát denně do spojivkového vaku zvlhčující kapky, umělé slzy nebo i gely. Při terapeutickém rozhodování platí, že čím nižší viskozitu umělé slzy mají (např. hypromelóza, polyvinylalkohol), tím je potřebná častější aplikace, ale zase se nenařuše vidění. U gelů s vyšší viskozitou (karbomer, celulóza) je frekvence aplikace nižší a účinek delší, ale je přítomna tranzientní porucha vidění. Značně viskózní preparáty obsahující parafiny jsou vhodné k aplikaci jen na noc. U nositelů kontaktních čoček doporučujeme přípravky bez konzervačních látek (toxická pro epitel rohovky), např. Refresh gtt. 5x denně, Cationorm gtt. 5x denně, Hyabak 0,15 % gtt. 4x denně, Hye gtt. 3x denně, Hylo-COMOD gtt. 3–4x denně, Hylo Protect gtt. 3–4x denně,

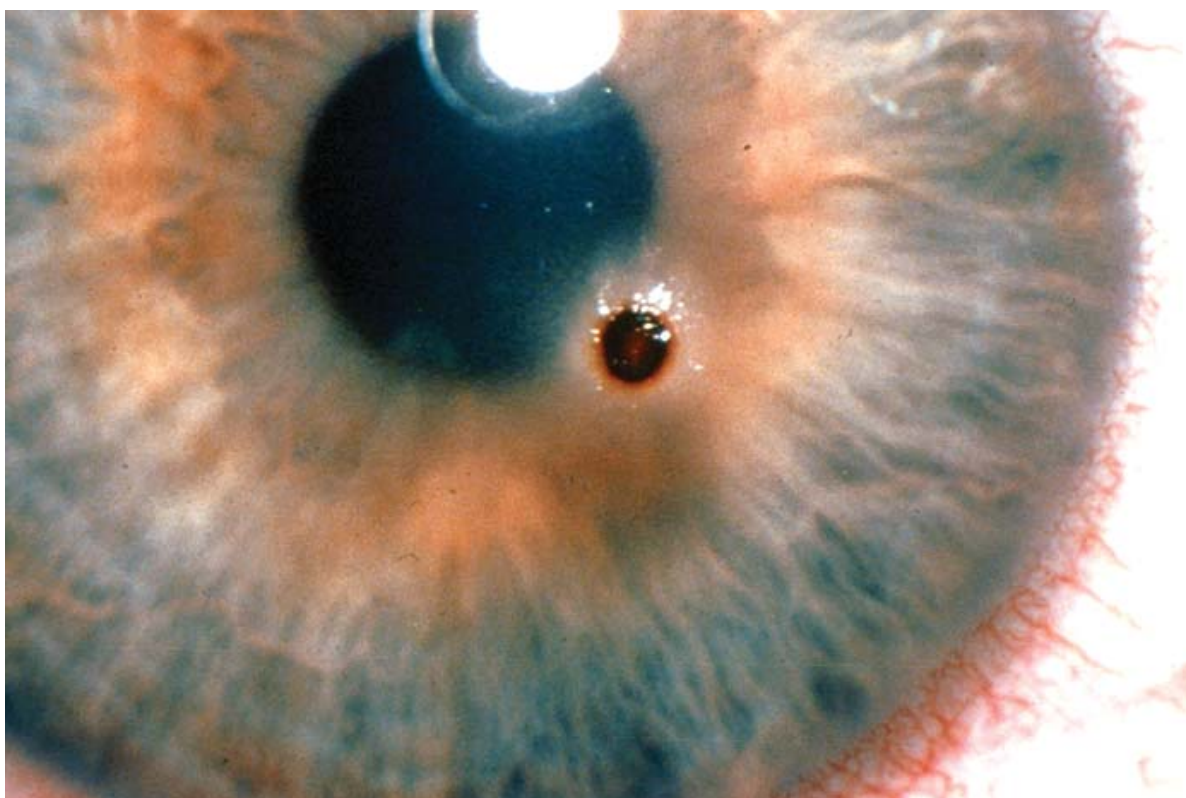
Optive gtt. 3–4x denně, Starazolin HydroBalance gtt. 3–5x denně, Visial Suché oči gtt. 3–4x denně.

U mírného zánětu je frekvence aplikace 3x až 4x denně. V těchto případech použijeme deriváty polyvinylpyrolidonu (Arufil gtt.) deriváty polyvinylalkoholu (Siccaprotect gtt.) nebo deriváty celulózy.

U pokročilého stadia je vhodné použít umělé slzy ve frekvenci 1x za hodinu a vhodné jsou léky neobsahující konzervační látky (konservans benzalkoniumchlorid může způsobit alergické reakce), např. deriváty kyseliny hyaluronové (Hyal-Drop gtt.). Kyselina hyaluronová je přirozenou složkou slz a umělé slzy, které ji obsahují (sodium hyaluronát) výrazně zlepšují symptomy suchého oka. Kyselina hyaluronová má také cytoprotektivní účinek na buňky slzného filmu a omezuje evaporaci slz z oka. Další možnosti jsou deriváty celulózy (Artelac gtt., Artelac Uno gtt., Lacrisyn gtt., Tears Naturale II gtt., Refresh gtt.). Některé preparáty mají také cytoprotektivní efekt na slzný film oka a navíc vykazují nejvíce prodlouženou dobu účinnosti v slzném filmu (3).

Můžeme použít i gely – deriváty karbomeru (Vidisic gel, Recugel gel), deriváty retinolu (VitA-POS ung.), deriváty polyetylglykolu (Systane gtt.) (1). Gelovou formu je vhodné požívat pouze 3x až 4x denně. Gely mají za cíl se rozprostřít po povrchu oka a působit delší dobu. Snižují zrakovou ostrost méně než masti, ale více než kapky. Někteří pacienti se suchým okem jsou spokojeni se sprejovou formou aplikace (např. Tears Again – oční sprej s liposomy a vitamínem A + E, aplikace 4x denně). Sprej má výhodu, že je možné jej aplikovat i přes polo zavřená nebo zavřená víčka.

V praxi se osvědčilo, vzhledem k velké nabídce lubrikačních prostředků a komplexnosti patogeneze suchého oka, u každého pacienta vyzkoušet optimální léčebnou modalitu a zjistit, co mu nejlépe vyhovuje.

Obr. 8. Kovové cizí tělísko v rohovce

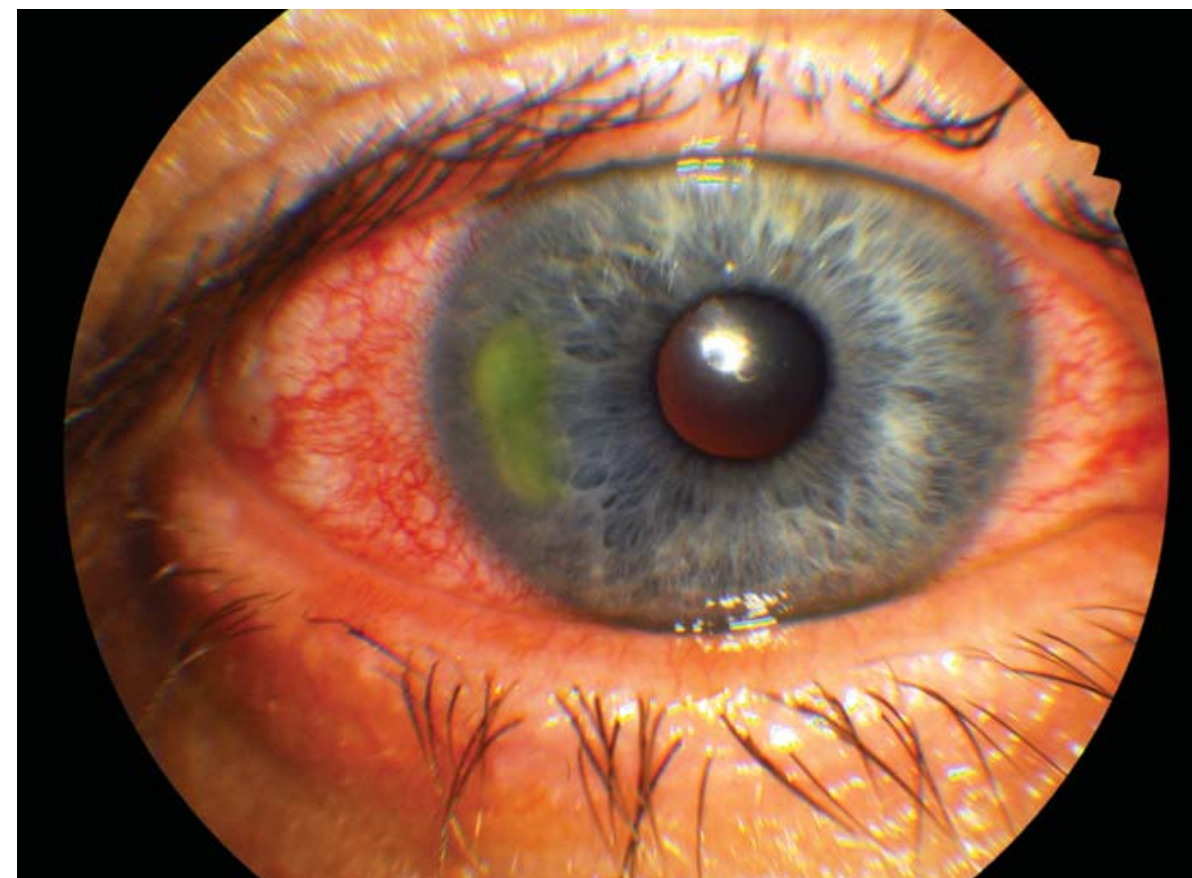
7.0 Drobná poranění oka

Diagnóza: Cizí tělísko na spojivce a rohovce nebo eroze rohovky

Hlavními obtížemi jsou bolest a škrábání v oku, pocit cizího tělíska při mrkání.

Klinický obraz: Pacienti si stěžují na neustupující bolest v oku, řezání a slzení. Bulbus je dosti podrážděný a časté je i reflexní sevření víček. V diagnostice cizích tělísek v oku pomáhá anamnéza činností nebo okolností předcházejících vzniku obtíží (vrtání, řezání, exploze, velký vítr apod.) (6).

Léčba a doporučení v lékárně: Tělísko či smítko velmi často ulpívá na tarzální spojivce horního víčka. Do spojivkového vaku aplikujeme

Obr. 9. Eroze rohovky obarvená Fluoresceinem

indiferentní epitelizační mast (např. Ophtalmo-Septonex ung. 3x denně nebo Ophthalgo-Azulen ung. 3x denně). Cizí tělísko z rohovky extrahuje vždy oftalmolog (**Obr. 8.**). Eroze rohovky mívají podobné příznaky jako cizí tělísko, ale přesnou diagnostiku provede oftalmolog (**Obr. 9.**).

8.0 Stavby po operacích víček

Do lékárny se klienti často přichází poradit i po esteticko-chirurgických zákrocích na víčkách. Mezi tyto zákroky patří především blefaroplastika. Tento esteticko-chirurgický zákrok se provádí v místní anestezii a jeho principem je odstranění přebytku kůže z horních nebo dolních



víček. Někdy se extrahuje i prominující tuk víček. Cílem operace je nejen estetická úprava okolí očí, ale také zlepšení periferního vidění pacienta a uvolnění optické osy vidění omezeného nadměrnou vahou převislé kůže. Operace je ukončena sešitím operační rány, aplikací antibiotika ve formě kapek do očí a na ránu (např. Tobrex gtt.). Víčko se překryje úzkým pruhem náplasti (Steri-strip náplast). Kožní stehy se odstraňují za týden.

Pooperační období je charakterizováno menším či větším otokem víček a mohou být přítomny různě velké hematomy. Toto stadium trvá v průměru 2 až 3 týdny a vlastní dohojení rány i 2 až 3 měsíce. Bolest po operaci většinou není výrazná. Pacienti spíše udávají tlak nebo pálení v okolí očí.

Léčba a doporučení v lékárně: U všech pacientů je doporučen relativní klidový režim, nejlépe několik dní v domácím prostředí. Je také vhodné se vyvarovat větší fyzické aktivity. V lékárně je možno doporučit v prvních pooperačních dnech (lépe pořídit již před operací) „gelové brýle“, které po přiložení na okolí víček a čelo tlumí otok i bolest. Ledování

se provádí intermitentně v intervalech 20 až 30 minut. Z analgetik, pokud jsou nutná, je možno využít celou řadu běžně dostupných přípravků (např. Ibalgin tbl., nebo Paralen tbl.). Indikovány jsou jen při bolestech. Vlastní oko při operaci může být lehce iritováno a v těchto případech je užitečná aplikace tradičního Ophtalmo-Septonexu ve formě kapek a masti (5× denně a na noc mast). U pacientů, kteří již před operací měli problémy se suchým okem, doporučíme pravidelnou lubrikaci rohovky a spojivky umělými slzami.

Pacienti se často ptají na účinek léků podporujících imunitu nebo hojení po operaci. Známý lék Wobenzyn tbl. obsahující směs enzymů je možné použít pro rychlejší vstřebávání otoků, hematomů a podpoře hojení. Pro masírování pooperační kožní jizvy gely nebo mastmi je lépe počkat několik týdnů než se jizva spontánně uklidní. Pak je možno použít gely aktivně podporující proces hojení kůže (např. Contractubex gel).

Podpořeno CZ.2.16/3. 1. 00/24022,

Podpořeno MZ-ČR-RVO, FN v Motole 00064203

LITERATURA

1. Denniston AK, Murray PI. Oxford handbook of ophthalmology. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2009.
2. Kuchyňka P a kolektiv. Oční lékařství. 1. vyd. Praha: Grada 2007: 768 s.
3. Lang GK. Ophthalmology: a pocket textbook atlas. 2nd ed., revised and enlarged. Stuttgart: Thieme 2007; XXV: 607 s.

4. Svobodová M, Palos M. Diagnostika a léčba červeného oka. Interní medicína pro praxi. 2013: 44–48.
5. Schaumberg DA, Sullivan MR. Epidemiology of dry eye syndrome. Adv. Exp Med Biol 2002; 506: 989–998.
6. Rozsival P. Oční lékařství. Praha: Galen, Karolinum, 2006: 372 s.



Praktické lékárenství

Ročník 12, 2016, číslo 3e, vychází 6x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

PharmDr. Jan Babica, Ph.D.
prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.,
PharmDr. Přemysl Černý,
PharmDr. Martina Lisá, Ph.D.,
PharmDr. Josef Malý, Ph.D.,
PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.,
doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.,
prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.,
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA,
prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.,
doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.,
† doc. MUDr. Zdeněk Wilhelm, CSc.,
PharmDr. Marie Zajícová

Poradní sbor:

prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.,
doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.,
prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.,
RNDr. Jana Kotlářová, Ph.D.,
prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.,
prof. RNDr. PhMr. Dr. h. c. Jan Solich, CSc.,
prof. RNDr. Dr. h. c. Jaroslav Květina, DrSc.,
RNDr. Věra Myslivcová,
doc. RNDr. Jiří Portych, CSc.,
prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.,
doc. RNDr. Josef Kolář, CSc.,
PharmDr. Vítězslava Fričová

**Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP**



Vydavatel: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel.: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Odpovědná redaktorka: Mgr. Kateřina Dostálová,
dostalova@solen.cz, tel. 582 330 438

Grafická úprava a sazba: Aneta Mikulíková, mikulikova@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 855

Předplatné:

Cena předplatného za 6 čísel + supplementa
na rok 2014 je 840 Kč. Časopis můžete objednat:
na www.solen.cz, e-mailem: předplatne@solen.cz,
telefonem: 585 204 335 nebo faxem: 582 396 099

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Čechoslovaca
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných
periodik vydávaných v ČR.

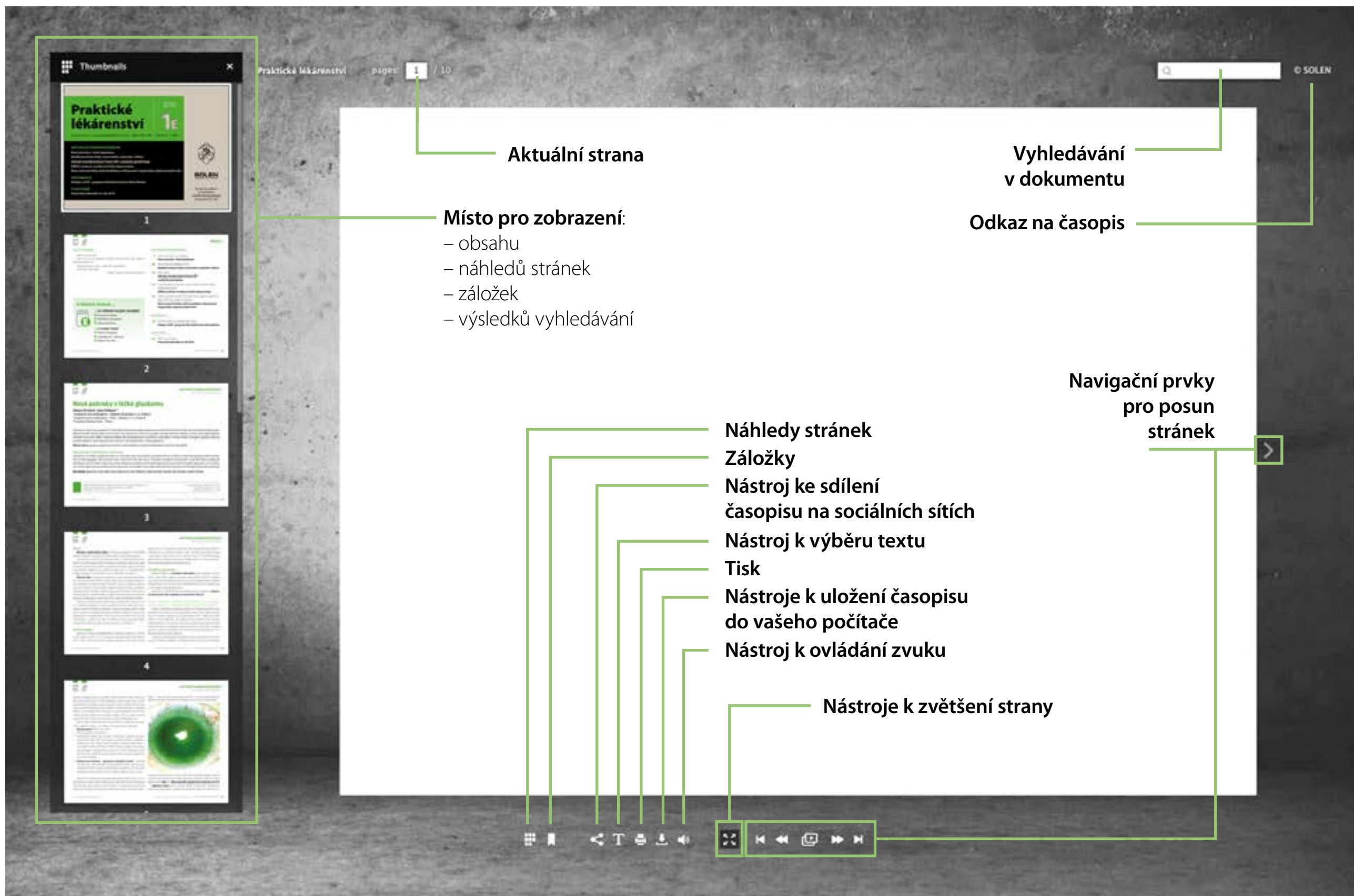
Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

**Vydavatel nenese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat.
Na otištění rukopisu není právní nárok.**





www.praktickelekarenstvi.cz