

*Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmakologie a toxikologie*

FARMAKOLOGIE NEMOCÍ KŮŽE
(diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Jana Suchánková, Ph.D.

Vedoucí katedry: Prof. MUDr. Zdeněk Fendrich, CSc.

Hradec Králové, 2006

Jana Pícková

Poděkování

Považuji za milou povinnost poděkovat konzultantce PharmDr. Janě Suchánkové Ph.D. za cenné odborné připomínky, užitečné rady a za celkovou podporu při zpracovávání diplomové práce. Poděkování patří též MUDr. Gabriele Chaloupkové za poskytnutí odborné literatury.

Obsah

1	Úvod	6
2	Struktura a funkce kůže	7
3	Popis patologických kožních projevů	9
3.1	Morfologický obraz	9
3.2	Primární eflorescence	9
3.3	Sekundární eflorescence	10
3.4	Jiné morfologické projevy	10
3.5	Konfigurace eflorescencí	11
3.6	Lokalizace projevů.....	12
3.7	Subjektivní příznaky kožních nemocí.....	12
4	Způsoby podávání léků při dermatologických chorobách	13
4.1	Lokální podání	13
4.1.1	Nosiče	13
4.1.2	Lékové formy používané v dermatologii	14
4.1.3	Zásady zevní terapie	16
4.1.4	Perkutánní absorpce	17
4.2	Systémové podání léku	18
4.3	Intralezionální podání léku	18
5	Farmakoterapie dermatologických onemocnění	19
5.1	Ekzém	19
5.1.1	Atopický ekzém (dermatitis atopica)	19
5.1.2	Kontaktní dermatitida	20
5.2	Psoriáza.....	24
5.3	Seborea	25
5.3.1	Seboroická dermatitida	25
5.3.2	Acne rosacea	25
5.3.3	Acne	25
5.4	Poškození kůže vyvolaná fyzikálními a chemickými škodlivinami	27
5.4.1	Mechanická poškození kůže	27
5.4.2	Termická poškození kůže.....	27
5.4.3	Poškození kůže slunečním a UV zářením	27
5.4.4	Poškození kůže z přecitlivělosti na světlo.....	28
5.4.5	Poškození kůže ionizujícím zářením.....	28
5.4.6	Poškození kůže chemickými látkami	28
5.5	Bakteriální infekce kůže	29
5.5.1	Faktory podmiňující kolonizaci kůže mikroby	29
5.6	Virové infekce kůže.....	31
5.7	Houbové infekce kůže	32
5.8	Kožní choroby vyvolané živočišnými parazity.....	33
5.8.1	Scabies	33
5.8.2	Pediculosis	33
5.9	Androgenní alopecie	34
5.10	Nádory kůže.....	35
5.11	Kopřivka (urtikárie).....	36
6	INDIFERENTNÍ VEHIKULA (ZÁKLADY) A EMOLIENCIA.....	37
6.1	Masťové a krémové základy obsahující především látky minerálního původu	37
6.2	Masťové a krémové základy obsahující mastné kyseliny a tuky živočišného či rostlinného původu.....	38
6.3	Pasty a tekuté pudry.....	39
6.4	Emoliencia	39
7	Léčiva užívaná v terapii kožních chorob	41
7.1	Antiseptika a dezinficiencia.....	41
7.1.1	Slabé kyseliny a zásady.....	41
7.1.2	Oxidační léčiva	42
7.1.3	Sloučeniny těžkých kovů	43
7.1.4	Alkoholy a aldehydy	44
7.1.5	Fenoly	44
7.1.6	Organická barviva	45

7.1.7	Mýdla, kvarterní amoniové soli a chlorhexidin.....	46
7.2	Antibakteriální léčiva.....	47
7.2.1	Antibiotika	47
7.2.2	Chemoterapeutika	49
7.3	Antifungální léčiva	51
7.3.1	Specifická antimykotika.....	52
7.3.2	Nespecifická antimykotika.....	54
7.4	Protivirová léčiva.....	56
7.5	Antiparazitární léčiva.....	58
7.5.1	Léčiva používaná k terapii svrabu.....	59
7.5.2	Léčiva používaná k terapii zavšivení	60
7.6	Antiflogistická léčiva.....	61
7.6.1	Kortikosteroidy	61
7.6.2	Další protizánětlivá léčiva.....	67
7.7	Antipsoriatika a další antiproliferativní léčiva.....	69
7.7.1	Kamenouhelný dehet a dithranol	69
7.7.2	Psoraleny.....	70
7.7.3	Aromatické retinoidy a jejich analogy	71
7.7.4	Syntetické deriváty vitamínu D.....	73
7.7.5	Další léčiva s antiproliferativním účinkem	73
7.8	Antiseboroika a léčiva používaná k terapii akné.....	77
7.8.1	Nearomatické retinoidy a jejich analogy.....	77
7.8.2	Benzoylperoxid	78
7.8.3	Kyselina azelaová	79
7.8.4	Antiseptika, antibiotika, chemoterapeutika a antimykotika	79
7.8.5	Léčiva s antiandrogenním účinkem	80
7.9	Antipruriginóza a adstringencia.....	82
7.9.1	Lokální antihistaminika.....	83
7.9.2	Lokální anestetika	83
7.9.3	Léčiva používaná k mírnění svědění u atopické dermatitidy	84
7.9.4	Adstringencia	84
7.10	Vazodilatancia a venofarmaka	85
7.10.1	Vazodilatancia.....	85
7.10.2	Venofarmaka.....	86
7.11	Proteolytické enzymy, epitelizancia a další léčiva používaná k terapii vředů a ran	88
7.11.1	Proteolytické enzymy.....	88
7.11.2	Polysacharidy	89
7.11.3	Epitelizancia.....	89
7.12	Fotoprotektivní léčiva	92
8	Tabulky účinných látek a dostupných přípravků k 1.1.2006	93
9	Závěr	98
10	Literatura.....	99

Seznam zkratek

ac.	acidum
atb	antibiotika
G-	gramnegativní
G+	grampozitivní
IL	interleukin
KI	kontraindikace
kys.	kyselina
LČ	léčivo
MÚ	mechanismus účinku
NÚ	nežádoucí účinek
ol.	oleum
PG	prostaglandiny
PL	pomocné léčivo
ung.	unguentum

1 ÚVOD

Kůže je rozsáhlý orgán tvořící povrch těla. Má mnoho nezbytných funkcí. Jednak ochrannou, kdy tvoří životně důležitou bariéru mezi tělem a jeho okolím. Zajišťuje ochranu před zraněním, napadením mikroorganismy a poškozením zhoubnými paprsky ve slunečním záření. Dále termoregulační, udržuje stálou tělesnou teplotu pocením a změnou průsvitu cév v kůži. Mimo to se podílí na imunitní odpovědi, biochemických syntézách, smyslové vnímavosti. Kůže má svůj úkol rovněž v sociální a sexuální komunikaci. Dermatologie (kožní lékařství) je obor, který se zabývá výzkumem, diagnózou a léčbou kožních chorob a dermatologika jsou místní léky užívané v kožním lékařství. Vzhledem k úlohám kůže je jejich znalost velmi důležitá. Sama kůže může být postižena různými kožními onemocněními, které velmi často vedou k pracovní neschopnosti. Navíc zrcadlí patologické stavy vnitřních orgánů, a tak umožňuje vnitřní choroby odhalit dříve, než se plně rozvinou a svého hostitele ohroží.

První zprávy o onemocnění kůže sahají do ranné kultury Středního Východu. Egypťané zaznamenávali své lékařské poznatky na speciální papyrus, kde nacházíme zmínky o holohlavosti a jejím ošetření, k němuž se používal prostředek tvořený ze stejného množství tuku lva, hrocha, krokodýla, husy, hada a kozorooha. Indiáni užívali arsenik k léčbě lepry a směs rtuti a síry k léčbě pedikulózy. Při pruritu skrota používali pastu obsahující sulfát železa, sulfát mědi, žluč, sulfid arsenu a antimonu. Řekové za Hippokrata a Římané za Celsia vytvořili další množství prostředků užívaných v oblasti dermatologie (King, 1927). Ještě koncem 19. století byla terapie kožních chorob z dnešního pohledu zastaralá. Na světovém kongresu dermatologie v roce 1889 bylo hlavním způsobem léčby plísňového onemocnění tinea capitis určeno obrušování pokožky skelným papírem a následná aplikace roztoku chloridu rtuťnatého HgCl_2 . V terapii syfilidy bylo považováno za nejlepší, pozdržela-li se nemoc do druhého stupně a poté se nanesla mast 50% olejanu rtuťnatého (Shelley a Shelley, 1992). K rozvoji moderní dermatologie a dermatologik dochází až ve 20. století.

Vzhledem k tomu, že dermatologika představují důležitou skupinu léčiv, se kterými se farmaceut v praxi velmi často setkává, rozhodly jsme se, že se budeme v diplomové práci soustředit právě na tuto skupinu. Na počátku práce popisujeme základní informace o struktuře a funkci kůže a o morfologických projevech postižení kůže. Dále se orientujeme na jednotlivé možnosti aplikace léků. Poté se věnujeme vybraným onemocněním, která se běžně vyskytují v populaci. Stručně charakterizujeme jejich etiologii, patogenezi, symptomy a způsob léčby. Hlavní část práce zahrnuje přehled skupin léčiv, jejich společné vlastnosti a poté rozebírá nejdůležitější látky. V závěru jsme vypracovaly přehlednou tabulku dnes dostupných přípravků obsahujících popisované látky.

2 STRUKTURA A FUNKCE KŮŽE

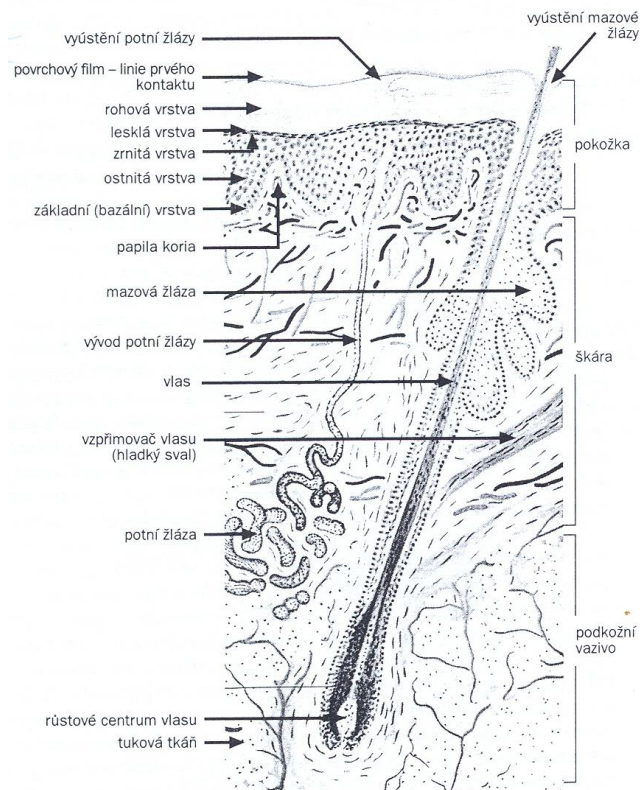
Rice a Cohen, 1996

Kůže má mnoho funkcí, zprostředkovává ochranu, reguluje teplotu, umožňuje senzoryckou percepci a imunitní vnímavost (Wyatt a kol., 2001).

Je tvořena dvěma velkými komponenty a to vnější epidermis a pod ní ležící dermis. Jejich spojení není pravidelné, ale má zvlněný vzhled „rete ridges“. Navíc kožní adnexa, jako vlasové folikuly, mazové a potní žlázy, jsou zakotveny v dermis a zasahují až do epidermis. Ačkoliv jsou obě části kůže značně odlišné, tvoří jeden funkční celek, což je dáno tímto vzájemným zaklíněním obou vrstev, které zajišťuje pevné spojení. Zvlněním se současně zvětšuje i styčná plocha pro tok výživy ze škáry do pokožky, kam již ani cévní, ani lymfatické pleteně nezasahují a výživa je zajišťována pouze průnikem výživných látek do mezibuněčných prostor a buněčných vrstev pokožky (Feřteková a kol., 1995). Dermis tvoří asi 90% kůže a má podpůrnou funkci. Má vysoký obsah kolagenu a elastinu secernovaného rozptýlenými fibroblasty, ten zajišťuje elastické vlastnosti kůže. Dermis je od pod ní ležících tkání oddělena vrstvou adipocytů. Krevní zásobárnu epidermis představují kapiláry lokalizované v „rete ridges“ na dermál-epidermálním spojení. Kromě toho kapiláry také zásobují cibulky vlasových folikulů a sekreční buňky potních žláz. Kanálky z těchto žláz vedou zředěný solný roztok na povrch kůže, kde se jeho odpařením zajišťuje čištění.

Mezifolikulární epidermis je vrstevnatý dlaždicovitý rohovatějící epitel. Ten je tvořený převážně epitelovými buňkami, tzv. keratinocyty, dále mezenchymovými buňkami a buňkami neuroektodermálního původu. Mezenchymovými buňkami v epidermis jsou buňky Langerhansovy, buňkami neuroektodermálního původu jsou zde melanocyty a buňky Merkelovy (Novotný, 1989). Melanocyty jsou roztroušeny mezi bazálními buňkami a v menším množství se vyskytují v dermis pod bazální lamelou a v papile vlasového váčku. Tyto buňky jsou v epidermis stimulovány UV zářením k produkci zrníček melaninu. Zrnka jsou poté vytlačována okolními pokožkovými buňkami, které tím získávají pigmentaci. Langerhansovy buňky migrují v epidermis, jsou to důležití účastníci uplatňující se při imunitní odpovědi kůže na cizorodé látky.

Keratinocyty bazální vrstvy tvoří hlavní podíl epidermis. Všechny živé buňky epidermis jsou vzájemně pevně spojeny pomocí desmosomů a se škárou jsou spojeny prostřednictvím hemidesmosomů, které ji pevně zakotvují do jemné bazální membrány (Chmel a kol., 1981). Keratinocyty obsahují keratin (rohovinu), který vytváří vnitřní strukturu. Abnormální exprese keratinu je charakteristický znak mnoha kožních chorob, např. svrabu a některých ichtyotických poruch (Wyatt a kol.,



Obr. 1. Průřez kůží
Převzato z Feřteková a kol., 1995

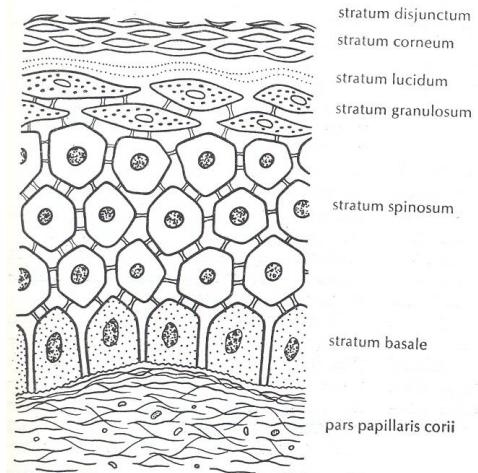
2001). Keratinocyty představují kompartment, který je schopný proliferace. Když se bazální buňka rozdělí, jedna ze vzniklých buněk se oddělí od bazální lamely a migruje směrem k povrchu, během této migrace podstupuje proces terminální diferenciace. Keratin tvoří nerozpustná vlákna, představující téměř 40% celkového množství buněčných proteinů ve stratum spinosum. Nad touto vrstvou leží stratum granulosum, v níž keratinocyty podstupují morfologické změny, stávají se ploššími, zvětšují svůj objem a případně ztrácejí svá jádra.

Wyatt a kol., 2001

Granulární buňky obsahují basofilní struktury, zvané keratohyalinní granula. Tato zrníčka obsahují inaktivní protein profilaggrin. Defosforylací a proteolýzou na filaggrin nastává přesun granulárních buněk do vrchní rohové vrstvy. Filaggrin umožňuje svázání keratinových vláken dohromady a jejich zformování do makrofibril a postupně je odbouráván na volné aminokyseliny, které vytváří produkty, jež slouží jako UV filtry a udržují hydrataci kůže. Defekty ve filaggrinu jsou podkladem některých ichtyotických poruch. Granulární buňky obsahují také bariérové lipidy jako glykolipidy, glykoproteiny a fosfolipidy. Tyto lipidy a proteiny jsou exocytosou sekretovány na rozhraní granulární a rohové vrstvy a jsou hydrolyzovány na ceramidy a volné mastné kyseliny. Ceramidy, mastné kyseliny a cholesterol, označované jako lipidová bariéra, tvoří mezibuněčnou hmotu vrstvy stratum corneum (Jakubovic a Ackermann, 1992). Nad stratum granulosum je vrstva buněk světlých, stratum lucidum, kde jednotlivé epidermální buňky úplně ztrácejí jádra a jejich protein je vestavěn do rohové vrstvy epidermis. Tato zpravidla velmi tenká vrstva přechází ve vrstvu rohovou. Stratum lucidum je zřetelně vyznačené jen ve fyziologicky hyperkeratotických částech epidermis (dlaně, plosky) (Chmel a kol., 1981).

Rice a Cohen, 1996

Proces terminální diferenciace, začínající opuštěním keratinocytů bazální membránu, vede k tvorbě nejzevnější vrstvy kůže, kterou je již zmíněná rohová vrstva, stratum corneum. Je tvořena zralými buňkami, zvanými korneocyty, které obsahují přibližně 80% keratinu. Tyto buňky jsou postupně odlupovány z povrchu kůže a jsou nahrazovány buňkami, které se sem vytlačují ze spodnějších vrstev. Asi dva týdny trvá, než bazální buňky dosáhnou k vrstvě stratum corneum a další dva týdny se korneocyty odlupují z povrchu. Při psoriáze je rychlost migrace buněk k povrchu asi desetinásobná, což má za následek nahromadění nedostatečně zralých buněk ve stratum corneum. Stratum corneum chrání kůži před ztrátou vody a zabraňuje vstřebávání škodlivých látek (Wyatt a kol., 2001). Logicky z toho vyplývá, že poškozením této vrstvy při nemoci nebo fyzikálním či chemickým traumatu, je její bariérová funkce omezena.



Obr. 2. Průřez epidermis
Převzato z Šťáva a kol., 1977

3 POPIS PATOLOGICKÝCH KOŽNÍCH PROJEVŮ

Novotný a kol., 1989

3.1 Morfologický obraz

Při popisu pozorovaných změn pro dokumentaci ve zdravotních záznamech a údajích ve vědeckých pracích a učebnicích se musí používat ustálená a jednotná terminologie, aby ten, kdo nález čte, si mohl vytvořit přesný obraz popisovaných změn.

Kožní choroby se projevují pestrými změnami, které se dělí na tzv. **kožní eflorescence** (výkvětky), **chorobná ložiska** a **chorobné plochy**. Po zhojení ran někdy pozůstávají trvalé změny. Soubor jednotlivých eflorescencí se označuje jako exantém, obdobný projev na sliznici jako enantém. Rozlišuje se exantém monomorfní, vyskytuje-li se ve výsevu jeden typ eflorescencí; výskyt různých eflorescencí v jedné erupci současně se označuje jako polymorfie.

Kožní eflorescence se dělí na **primární** a **sekundární**. Primární vznikají obvykle jako prvotní projev onemocnění, sekundární se vyvíjejí z primárních nebo vznikají druhotně na chorobných ložiskách nebo plochách. Jednotlivé primární eflorescence mohou jedna v druhou přecházet, dokonce mohou vznikat ze sekundárních eflorescence primární, např. po zhojení erozí. Při popisu eflorescencí hodnotíme jejich:

- velikost,
- tvar (plošně: kruhovitý, oválný, nepravidelný nebo prostorově: plochý, polokulovitý, kuželovitý, konický, stopkatý),
- povrch (hladký, drsný, lesklý, matný, rozbrázděný aj.),
- ohraničení (ostré, neostré),
- barvu,
- konzistenci (u hrbolů a papul – tuhá, měkká, pružná aj.),
- nejbližší okolí (zánětlivý lem, depigmentovaný dvorec, hyperpigmentace aj.).

U puchýřů a pustulek se hodnotí také krytba (tenká-silná, napjatá-zplihlá) a obsah (barva, čírost, opalescence, hustota).

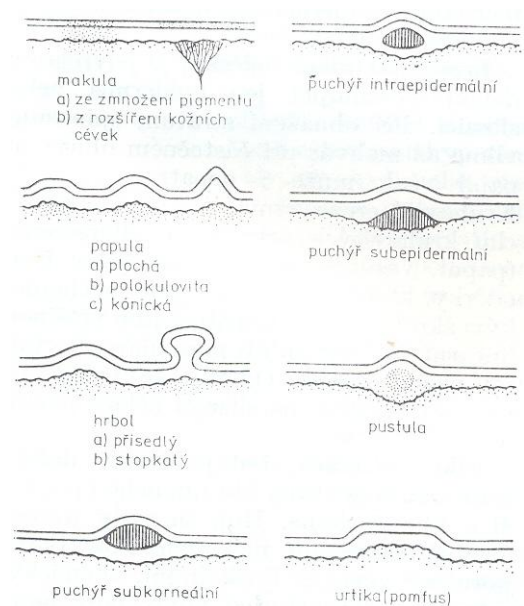
3.2 Primární eflorescence

Makula (makulka, skvrna) je malá plošná změna barvy v rovině kůže. Může být podmíněna aktivní nebo pasivní hyperémií, krvácením do kůže, zmnožením melaninu nebo jeho chyběním aj.

Papula (papulka, pupen, pupínek) je kompaktní drobná eflorescence prominující nad rovinou kůže. Může být podmíněna ztluštěním epidermis, edémem nebo zánětlivým infiltrátem, hypertrofií, nádorem a mnoha dalšími procesy.

Tuber (tuberkulum, hrbol) je větší solidní útvar podmíněný zánětlivými procesy v kůži a v podkoží, nádorem, cystou aj.

Pomfus (urtika, kopřivkový pupen) je prchavá, často svědivá, bochníčkovitá plochá papula typická pro kopřivku. Vzniká také po bodnutí hmyzem.



Obr. 3. Primární eflorescence
Převzato z Novotný a kol., 1989

Vezikula (puchýřek) je dutinka vyplněná tkáňovým mokem. Nemá výstelku. Velké vezikule se říká **bula (puchýř)**. Od vezikuly a buly je nutno odlišit **cystu**, je to dutina s polotekutým, kašovitým nebo s tuhým obsahem, od vezikuly se liší tím, že má výstelku.

Pustula (neštovička) je dutinka vyplněná od počátku hnisem. Může mít různé umístění: folikulární, subkorneální, intraepidermální.

3.3 Sekundární eflorescence

Skvama (šupina) je tenká destička rohoviny. Nepatrné olupování se tvoří i u zdravé pokožky. Naopak pevně lpějící ztluštělá rohová vrstva bez odlučování dává vznik mozolu.

Krusta (strup) vzniká zaschnutím sražených sekretů, exsudátů nebo krve.

Eschara (příškvár) vzniká následkem odumření (nekrózou, gangrénou) kůže. Odumřelá tkáň je zpočátku bělavá, později šedá až černá nebo zbarvená exogenní škodlivinou. Odlučuje se od okolí demarkačním zánětem, zanechává po sobě vřed, který se zhojí jizvou. Vzniká poleptáním, popálením nebo omrznutím nebo následkem trofických poruch oběhových, nervových a jiných.

Ragáda (puklina) je štěrbinovité porušení kontinuity kůže vznikající jejím prasknutím. Postihuje většinou jen epidermis (vlhne, mokvá).

Fisurou (trhlinou) se označuje hlubší, krvácející rána. Obě vznikají při porušené pružnosti kůže, zejména v místech mechanického namáhání (dlaně, chodidla, nad klouby).

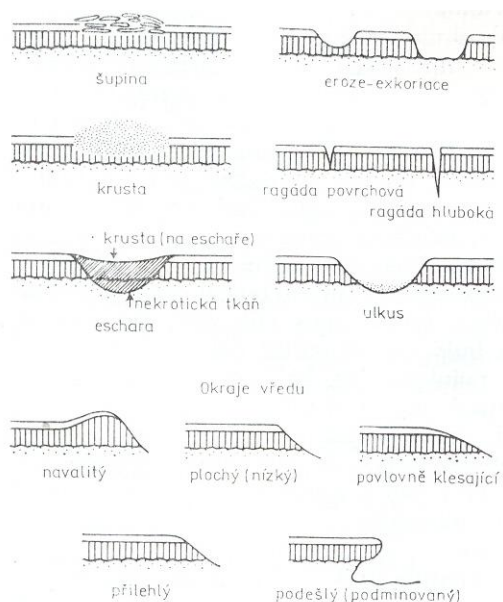
Eroze, exkoriace (oděrka) je povrchový defekt postihující jen epidermis nebo sliznici. Kruhové eroze vznikají stržením povrchu kruhovitých primárních eflorescencí. Exkoriace jsou oděrky, které vznikají mechanickým škrábáním při pruritu a jsou většinou lineární. Oděrky se pokrývají krustou, na sliznici někdy pablánou.

Ulkus (ulcerace, vřed) je hluboký defekt kůže zasahující vždy korium nebo i podkoží a hlubší tkáň. Hojí se vždy jizvou. Vzniká po rozpadu tkáň porušené zevními fyzikálními, chemickými nebo mikrobiálními vlivy, poruchami oběhu nebo inervace, rozpadem nádoru apod. U vředu se popisuje velikost a tvar, okraje, spodina a okolí.

3.4 Jiné morfologické projevy

Erytém je difúzně červené zbarvení podmíněné buď zánětlivou hyperémií, vazodilatací nebo zmnožením cév. Fialové zbarvení kůže podmíněné pasivní hyperémií se nazývá **cyanóza (sinavost)**.

Edém (otok) je difúzní zduření kůže. Je složkou zánětu a je poté doprovázen erytémem. Může být podmíněn zvýšenou permeabilitou cévní stěny nebo celkovou oběhovou poruchou.



Obr. 4. Sekundární eflorescence
Převzato z Novotný a kol., 1989

Madidace (mokvání) je prýštění tkáňového moku z erozí nebo erodovaných ploch, po prasknutí puchýřů a obnažení stratum spinosum epidermis.

Cikatrix (jizva) vzniká vazivovou přeměnou granulační tkáň při hojení ulcerací nebo traumat postihujících korium a podkoží. Čerstvá jizva je růžová a měkká, stará bělavá a tuhá. Při nedostatečné tvorbě vaziva je atrofická, při větší tvorbě prominuje nad okolí, je hypertrofická, při nadměrném zbujení vaziva až keloidní.

Atrofie kůže se projevuje nenávratným ztenčením a jemným řasením kůže, pod níž prosvítají často cévy. Je běžným projevem ve stáří, ale může být následkem také některých kožních chorob. Jako **pseudoatrofie** je označen přechodný, reverzibilní stav kůže po zhojení některých nemocí.

Lichenifikace je zhrubění kůže vznikající na podkladě dlouhodobého dráždění u některých zánětlivých a svědivých chorob. Projevuje se zhruběním, hypertrofií pokožky, hyperpigmentací a suchostí.

Elefantiáza je trvalé zbytnění kůže, podkoží a hlubších tkání způsobené opakujícími se nebo chronickými záněty nebo městnáním v lymfatickém oběhu.

Anémie je plošné zblednutí kůže při nedokrevnosti.

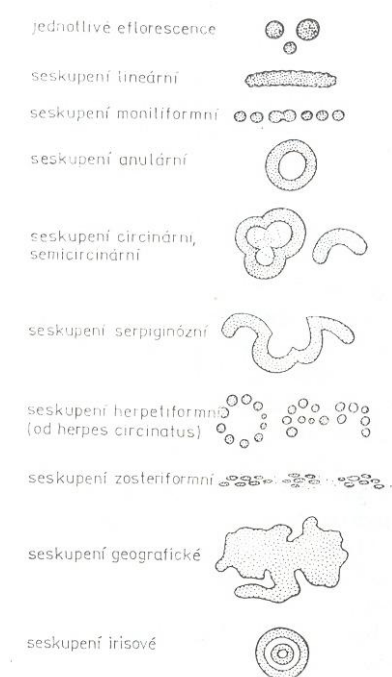
Papilomatóza (vegetace) je termín pro brdečkovité, verukózní až květákovité bujení kůže.

Dyschromií se rozumí difúzní změny barvy kůže podmíněné buď množstvím melaninu (hyperpigmentace, melanóza) nebo jeho nedostatkem (albinismus).

Poikilodermie označuje pestrou směsici červených skvrn a hyperpigmentací a depigmentací na atrofické a místy i sklerotické kůži.

3.5 Konfigurace eflorescencí

Eflorescence se mohou na kůži i na sliznici vyskytovat ojedinele, **solitárně**, nebo mohou být v nepravidelném, různě hustém **výsevu** nebo jsou **splyvající** nebo **různě uspořádány** (konfigurace). Pro různá seskupení se užívají tyto termíny: lineární, moniliformní, anulární, circinární, semilunární, semicircinární, polycyklické, serpiginózní, herpetiformní, zosteriformní, geografické, irisové. Uspořádání eflorescencí ve výsevu může být symetrické nebo asymetrické, to se ještě rozlišuje na unilaterální nebo bilaterální. Asymetrické uspořádání naznačuje možnost exogenního původu (fyzikální a chemické škodliviny aj.), symetrické a bilaterální spíše na endogenní původ (infekční a lékové exantémy).



Obr. 5. Konfigurace eflorescencí
Převzato z Novotný a kol., 1989

3.6 Lokalizace projevů

Zvláštní lokalizace typická pro určitou nemoc se nazývá **predilekční lokalizace**.

Intertriginózní lokalizace v místě kožních duplikatur a kožní zapáčky je typická např. pro kvasinková a houbová onemocnění.

Orgánová lokalizace je podmíněna onemocněním určitých kožních orgánů, většinou adnex. *Seboroická* lokalizace, místo nahromadění mazových žláz, je predilekční lokalizací pro *acne vulgaris*, seborou. O *folikulární* lokalizaci mluvíme, když se projevy nemoci vážou na vlasové folikuly. Tato zóna se částečně kryje se seboroickou (akné, folikulitidy).

Solární lokalizace je v místech nekrytých šatem a vystavených slunečnímu záření. Je predilekční lokalizací fotodermatóz. Ve stejných místech nechráněných oblečením se pravidelně a bez vztahu ke světlu vyskytuje i kontaktní alergický ekzém.

Embolizační lokalizace je podmíněna hematogenním rozsevem a je příznačná pro lékové a infekční exantémy.

3.7 Subjektivní příznaky kožních nemocí

Nejtypičtějším a nejčastějším příznakem je **svědění** (pruritus). U mnoha dermatóz patří k diagnosticky cenným symptomům. Svědění může být trvalé nebo občasné, záchvatovité; může být ohraničené nebo celkové, může být vázáno na určitou denní dobu (svrab). Existuje také samostatně bez primárního kožního onemocnění, a to lokalizovaný i generalizovaný, a je v takovém případě většinou příznakem nejrůznějších metabolických poruch a interních nemocí.

Jinými, již méně diagnosticky významnými pocity při kožních chorobách jsou pálení, palčivost, bolest, pocit chladu, mrazení, horka, mravenčení, pocit napětí, snížené citlivosti.

4 ZPŮSOBY PODÁVÁNÍ LÉKŮ PŘI DERMATOLOGICKÝCH CHOROBÁCH

Wyatt a kol., 2001

Kůže je snadno přístupná k určení diagnózy a léčbě chorob, což je výhodou oproti postižení vnitřních orgánů. Úspěch nebo selhání nasazeného léčebného režimu jsou hned na pohled zřejmé. Prostředky, které se používají v terapii, můžeme rozdělit podle způsobu podání na lokálně aplikované na kůži, systémově podané nebo podané intralezionálně, tzn. podané přímo do místa poškození. K léčbě některých kožních chorob, například svrabu se pro zvýšení efektivity využívá kombinovaná terapie, kdy jsou lokální nebo systémové prostředky doplněny fototerapií (léčbou světelnými paprsky).

4.1 Lokální podání

Wyatt a kol., 2001

Dermatologie, jako jediný klinický obor, využívá, kromě jiných léčebných postupů, účinky léčiv nanášených přímo zevně na kůži. Zevní terapie umožňuje aplikaci léku a jeho působení přímo v chorobně postižených místech kůže (Novotný, 1989).

Lokální aplikace léků je velmi výhodná. Kůže je totiž snadno dostupná k aplikaci léčebných prostředků a snadné je také monitorování průběhu terapie. Výhodou oproti léčbě systémové je menší zátěž organismu a možnost použití vysokých koncentrací léčiv (Kompendium InfoPharm). Další výhodou je to, že většina topických léků má zanedbatelnou systémovou absorpci, a proto nesou menší riziko výskytu nežádoucích vedlejších účinků. Ze stejného důvodu jsou vzácné rovněž vzájemné interakce jednotlivých léků. Příznivou okolností je také to, že se předejde odstranění léčiva po prvním průchodu játry, pokud by k tomu došlo po perorálním podání (Rice a Cohen, 1996). Pro správný výběr nejvhodnějšího léčiva musí dermatolog znát farmakodynamiku a mechanismus vstřebávání léku, jeho interakce s dalšími lokálně či systémově podávanými léčivy, aplikační formy a regionální odlišnosti kůže (Novotný, 1989).

4.1.1 Nosiče

Wyatt a kol., 2001

Přípravky určené k lokální terapii obsahují vlastní léčivo (účinnou látku) a látky pomocné (obvykle bez terapeutického účinku), které umožňují jeho aplikaci, a které se spolupodílejí na jeho farmakologickém účinku. Rychlost a rozsah absorpce při místním podání jsou ovlivňovány řadou faktorů. Výsledný efekt terapie je závislý nejen na farmakologickém účinku léčiva, ale i na lékové formě, složení pomocných látek, na způsobu aplikace a na celkovém způsobu ošetřování. Někdy dokonce použitá léková forma a způsob ošetřování mohou mít větší význam než zvolená účinná látka (např. při ošetřování dermatitid, mykóz nebo bércových vředů) (Kompendium InfoPharm).

Ideální nosič je takový, který se jednoduše aplikuje, jednoduše odstraňuje, je neдрáždivý a kosmeticky atraktivní. Navíc je důležité, aby byla účinná látka ve vybraném nosiči stabilní a nepodléhala žádným změnám. Nosič musí umožňovat její rychlé uvolnění pro zajištění dostatečného účinku (Guin a kol., 1993).

Volba adekvátního nosiče má velký význam. Tvoří totiž největší složku topických preparátů. Mezi faktory, které determinují výběr nosiče a transportní rychlost drogy napříč kůží patří: rozdělovací koeficient, molekulová hmotnost a rozpustnost ve vodě. S výjimkou velmi malých částic, ve vodě rozpustné ionty a polární molekuly nepronikají intaktní rohovou vrstvou.

4.1.2 Lékové formy používané v dermatologii

Kompendium InfoPharm

Jednotlivé lékové formy se od sebe liší především hloubkou působení a také lokální tolerancí.

Terapeutický efekt léčiv aplikovaných zevně na kůži je závislý na tloušťce vrstvy, v níž se léčivo na nemocnou kůži nanáší, i na tom, zda je překryto obvazem, polyethylenem (okluze) apod.

Při preskripci lokálně aplikovaných léčiv se doporučuje předepisovat jen potřebná množství, a to především s ohledem na riziko změny jejich kvality plynoucí z dlouhodobého uchovávání větších nespotřebovaných množství.

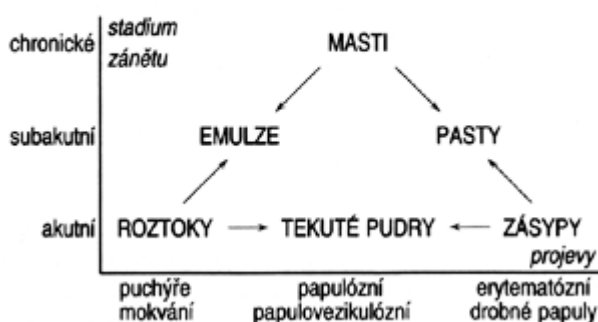
Tabulka 1-Doporučená množství dermatologik s ohledem na místo aplikace

Doporučená množství dermatologik při magistraliter předepisování			
<i>lokalizace</i>	<i>masti, krémy (g)</i>	<i>lotiony (ml)</i>	<i>zásypy (g)</i>
<i>obličej</i>	5-15	100	50
<i>obě ruce</i>	25-50	200	100
<i>kštice</i>	50-100	200	50
<i>obě paže a DK</i>	100-200	200	200
<i>trup</i>	200	500	200
<i>třísla, genitál</i>	15-25	100	50

Jednotlivé lékové formy mohou do určité míry modifikovat farmakologický účinek léčivých látek v nich obsažených. Jejich volba je do značné míry závislá na lokalizaci onemocnění, na jeho stadiu a na terapeutické strategii lékaře.

Dosud platí velmi jednoduché pravidlo pro používání lékových forem v kožním lékařství: na suché projevy podávat suché formy léčiv (např. zásyp), na mokravé projevy použít roztoky a na chronické projevy použít masti, které působí nejvíce do hloubky (Hynie, 1999).

VZTAH MEZI TYPEM POSTIŽENÍ KŮŽE A VOLBOU LÉKOVÉ FORMY LÉČIVA



Roztoky. Léčiva jsou rozpuštěna v tekuté pomocné látce, kterou bývá nejčastěji voda nebo ethanol, výjimečně jiná organická rozpouštědla. Aplikují se potíráním nebo v podobě koupelí a obkladů.

Kolodia obsahují kromě léčiva a rozpouštědla jako pomocnou látku elasticou hmotu (kolodium), která vytvoří s léčivem na kůži pevně ulpívající film. Některá jsou dostupná ve formě spreje. Příkladem je salicylové kolodium, které se používá jako keratolytikum na kuří oka a mozoly.

Zásypy. Pomocnými látkami jsou práškovité hmoty, obvykle ve směsi (ve formě velmi malých částic). Mohou být minerálního nebo rostlinného původu. Minerální pomocné látky - nejčastěji mastek (*talcum*), oxid zinečnatý (*zinci oxidum*), oxid titaničitý (*titanii dioxidum*) nebo uhličitán vápenatý (*calcii carbonas*), mají ostrohranné částice, a proto mohou mírně dráždit. Jejich výhodou je stabilita. Rostlinné pomocné látky - škroby (např. *tritici amyllum*), jsou jemnější, ale relativně nestabilní a mohou podléhat rozkladu nebo kvašení.

Zásypy absorbují z kůže vodu, pot a maz, odnímáním skupenského tepla ochlazují, a působí tak protisvědivě, protizánětlivě. Léčiva ve formě zásypu působí pouze povrchově. Jsou vhodné k aplikaci na akutní nemokvajících zánětlivé procesy, zejména do intertriginózních míst, kde omezují tření a zapaření. Nehodí se na mokvajících nebo naopak přesušenou kůži. Nevýhodou je špatná adherence ke kůži a shlukování částic (Wyatt a kol., 2001).

Tekuté pudry jsou suspenze pomocných látek a léčiv ve vodě, lihu, glycerolu či propylenglykolu. Účinek je obdobný jako u zásypů, ale intenzivnější. Odpařováním tekutiny se zvyšuje protizánětlivý účinek. Glycerol i propylenglykol zvyšují přilnavost pudru.

Oleje mohou být rostlinného, živočišného nebo minerálního původu. Z rostlinných se nejčastěji používá olej olivový, slunečnicový, sójový, lněný a ricinový. Živočišného původu je rybí olej z tresčích jater. Tekutý parafin je na rozdíl od předchozích velmi stabilní, nežlukne a umožňuje dlouhodobé uskladnění; má mírné keratoplastické vlastnosti. Oleje se používají ke zvláčnění a promašťování přesušené pokožky. Lze do nich přidat léčiva v nich rozpustná, např. kafr aj.

Masti. Složení masťového základu i způsob jeho aplikace výrazně ovlivňují účinek jak samotného základu, tak v něm obsažené léčivé látky. Masťové základy se dělí na hydrofilní a hydrofobní. Mohou být jednoduché (např. bílá vazelína nebo vepřové sádlo), nebo složené z více tuků a dalších komponent. Masti a léčiva v nich obsažená působí intenzivně do hloubky. Změkčují rohovou vrstvu, šupiny a strupy i zbytky předchozích léčiv a usnadňují jejich odstraňování. Masti se nehodí na mokvajících plochy a do intertriginózních míst; ze kštice se špatně odstraňují, a proto jsou v tomto případě vhodnější hydrofilní krémy, které lze vymýt.

Emulze (krémy a lotiony) vznikají mísením a rozptýlením olejů a dalších hydrofobních komponent s vodou pomocí emulgátorů, (např. cholesterolu, cetylalkoholu, stearylalkoholu). Rozlišují se dva typy:

a) **Emulze typu „voda v oleji“** (v/o). V zevní fázi je tuk (olej nebo masť), v němž je emulgovaná voda. To určuje charakter této emulze: je mastná, spíše polotuhá, působí chladivě, přijímá dobře léčiva rozpustná v tucích. Tyto emulze se nazývají též „mastné“ krémy, v kosmetice „výživné“ nebo „noční“ krémy (např. Ung. leniens).

b) **Emulze typu „olej ve vodě“** (o/v). V zevní fázi je voda; konzistence je rovněž buď polotuhá (nemastné, „suché“ krémy, v kosmetice „hydratační“ nebo „denní“ krémy), nebo tekutá (lotiony). Dobře se do nich inkorporují léčiva rozpustná ve vodě (např. Ung. stearini).

O tom, jaký typ emulze vznikne, rozhoduje druh použitého emulgátoru, jeho koncentrace a obsah vody. Emulze působí sice povrchověji než masti, ale léčiva se z nich snáze vstřebávají. Snáze se aplikují i smývají, méně znečišťují oblečení a jsou dobře tolerovány.

Při aplikaci mastí i krémů je výsledný terapeutický účinek do značné míry závislý na **způsobu aplikace**. Jemné **promaštění** pokožky malým množstvím masti nebo krému bez krytí obvazem zvláční pokožku a působí pouze povrchově, ale málo dráždí. **Intenzivní vtírání** mastí nebo krémů do pokožky (do ústí mazových žláz) vede k pronikání do hloubky a ke vstřebávání aplikované léčivé látky. Neomezuje však příliš perspiraci, protože mast neulpí na kůži v silnější vrstvě. Aplikace masti v silnějším nánosu v tzv. **masťovém obvazu** se provádí tak, že se mast nanese špátlí ve vrstvě asi 0,5-1 mm silné na kousek plátna nebo gázy podložené buničinou. Z takto zhotovené „náplasti“ se stříhají části odpovídající velikostí a tvarem chorobným změnám, přiloží se na kůži a upevní obinadlem. Mast „v náplasti“ brání perspiraci, maceruje pokožku a působí intenzivně do hloubky.

Modifikací masťového obvazu je **obvaz okluzivní**. Při ošetřování se mast nanese v tenké vrstvě na postižená místa a na ni se přiloží tenká polyethylenová fólie, která se na okrajích připevní adhezivní náplastí. Takto zhotovený obvaz se ponechá na kůži 24-48 hodin. Tímto způsobem lze aplikovat např. masti obsahující kortikosteroidy. Několikanásobně se tím zvýší jejich účinek, avšak i riziko systémové absorpce. Tohoto způsobu aplikace se využívá při terapii torpidních stavů, u nichž prostá aplikace lokálních kortikosteroidů nevede k vyléčení.

Pasty jsou směsi masťových základů s pevnými pomocnými látkami nebo výjimečně s léčivý. Podle vzájemného hmotnostního poměru složek a případně příměsí vody (hydrofilní masťový základ) lze pasty dělit na měkké, čili chladivé, a tuhé. Nejčastěji používanými pomocnými látkami jsou oxid zinečnatý, mastek a uhličitán vápenatý. Pasty jsou tužší a sušší než masti. Léčiva v nich obsažená působí mnohem povrchověji a slaběji, než když jsou ve stejné koncentraci obsažena v masti. Pasty jsou však prodyšné, méně macerují kůži, u akutnějších projevů jsou lépe tolerovány.

4.1.3 Zásady zevní terapie

Novotný a kol., 1989

➔ **Klinické stadium kožního onemocnění (akutní-subakutní-chronické)**

Kůže v akutním stadiu je často ve stavu vysoké reaktivity a reaguje podrážděním, i na nespecificky dráždivé látky, tzn. na aplikovaný lék.

➔ **Výběr účinné látky**

Léčivo by mělo obsahovat vždy jen jednu účinnou látku s co nejmenší schopností vyvolat přecitlivělost. Existují ovšem výjimky.

➔ **Dávat přednost otevřené aplikaci**

Přednost před zavazováním do obvazu (tření obvazu, macerace, mikrobiální komplikace).

➔ **Volit druh a aplikační formu**

Léčivý přípravek by se měl volit tak, aby svou barvou a zápachem neznemožňoval společenské vztahy.

4.1.4 Perkutánní absorpce

Wyatt a kol., 2001

Primární bariéru pro vstřebávání exogenních látek přes kůži představuje stratum corneum. Průchod skrz tuto nejsvrchnější vrstvu omezuje rychlost perkutánní absorpce. Perkutánní absorpce zahrnuje tři hlavní kroky, jimi jsou ustanovení koncentračního spádu, který je hnací silou pohybu léčiva přes kůži, uvolnění léčiva z nosiče do kůže - koeficient rozptylu, a šíření léku přes jednotlivé vrstvy kůže - koeficient difúze. Vzájemný vztah těchto faktorů popisuje rovnice:

$$J = C_{veh} * K_m * D / x,$$

kde J je rychlost absorpce, C_{veh} je koncentrace drogy v nosiči, K_m je koeficient rozptylu, D je difúzní koeficient, a x je tloušťka stratum corneum (Piacquadro a Kligman, 1998).

Fyziologické faktory, které mají vliv na perkutánní absorpci jsou hydratace, okluze, věk, intaktnost či poškození kůže, teplota, a anatomické vlastnosti. Například hydratací je absorpce usnadněna. Té docílíme snížením transepidermální ztráty vody díky fyzikální okluzi nebo použitím okluzivní masti. Permeabilita kůže je zvýšena u dětí (Barker a kol., 1987) a u starších lidí, kteří mají tenčí kůži. Známe i některé chemické látky, které umožňují zvýšení penetrace léčiv, například močovina, dimethylsulfoxid a propylenglykol.

Neporušená kůže představuje velkou bariéru pro perkutánní absorpci, naopak zraněná nebo nemocná kůže může mít silný vliv na snížení či zvýšení absorpce. Perkutánní absorpce je značně zvýšena prostřednictvím strhávacích metod (tape stripping) vrstvy stratum corneum. Ztloustlé epidermální šupiny charakteristické pro psoriázu, mohou zpomalovat absorpci lokálně podaných léčiv, zatímco porušený povrch u ekzému podporuje nadměrnou absorpci. Někdy může být zvýšená absorpce natolik nebezpečná, že vede k systémové toxicitě. Příkladem je útlum osy hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin jako následek systémové absorpce silných lokálních steroidů.

Rice a Cohen, 1996

Existují také rozdíly v propustnosti podle anatomie jednotlivých částí těla. V některých oblastech je difúze skrz epidermis značně rychlejší než v jiných. Podle klesající permeability získáváme řadu chodidlo > šourek > dlaň > čelo > břicho (Scheuplein a Blank, 1971). I přesto, že látky mohou obejít bariéru stratum corneum přes kožní adnexa, za běžných podmínek je vstřebávání jejich prostřednictvím zanedbáno, protože představují jen malý zlomek celkové plochy dostupné pro absorpci. V některých případech však mohou být účinky přívěsků dominantní. Příkladem je benzopyren, zkoušený na kůži myši, u něhož se prokázalo, že proniká několikanásobně rychleji pokožkou porostlou srstí než plochami bez srsti (Kao a kol., 1988).

4.2 Systémové podání léku

Wyatt a kol., 2001

Systémové podání léku se využívá za okolností, kdy nelze dosáhnout terapeutických efektů pomocí lokální léčby. Systémový účinek je vyvolán buď po perorálním podání, nebo také intramuskulární cestou. Příkladem je léčba onychomykózy, což je houbová infekce nehtu, při které je systémová terapie úspěšná. Narozdíl od lokálních léků, které neumožňují adekvátní odpověď z důvodu, že tvrdý keratin nehtu znemožňuje penetraci.

Ze systémových léčiv, která se používají v terapii dermatovenerologických onemocnění, mají největší význam protinfekční léčiva (antibiotika, chemoterapeutika, antimykotika a antivirotika), kortikosteroidy, některá imunosupresiva či cytostatika, imunomodulační léčiva, psoraleny, retinoidy, psychofarmaka, vitamíny a antihistaminika. S výjimkou posledně jmenovaných jsou ostatní skupiny léčiv aplikovány pouze při závažnějším onemocnění, u antibiotik a chemoterapeutik obvykle po předchozím mikrobiologickém vyšetření (Kompendium InfoPharm).

4.3 Intralezionální podání léku

Wyatt a kol., 2001

Jde o zvláštní formu místní medikamentózní léčby (Šťáva a kol., 1977), která se využívá zejména pro léčení chorob spojených se zánětem, pro léčbu bradavic a nádorů. Léčivo je injikováno přímo do poškozené tkáně, a v tom spočívá řada výhod. Je umožněn přímý kontakt léčiva s patologickým místem, léčivo nepodléhá first-pass metabolismu a nedochází k tvorbě depozit léčiva. Injekce se provádí tenkou jehlou pod ostrým úhlem intradermálně nebo povrchově subkutánně (Šťáva a kol., 1977). Některá léčiva mají schopnost systémové absorpce, která je nežádoucí, proto je nutné poučit se o této možnosti ještě před zahájením intralezionální léčby.

5 FARMAKOTERAPIE DERMATOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

5.1 Ekzém

Šťáva a kol., 1977

Ekzém je nejčastější kožní choroba. Je to neinfekční, povrchní zánětlivé onemocnění kůže s hlavními změnami v epidermis, nejčastěji alergické povahy, vyvolávané nejrůznějšími zevními i vnitřními faktory. Výrazným rysem je změněná, od normálních osob odlišná reaktivita kůže, sklon k recidivám, k dlouhému trvání a charakteristický, i když pestrý, klinický obraz.

Podle průběhu rozeznáváme ekzém akutní, subakutní a chronický.

Podle etiologie rozdělujeme hlavní typy ekzému: atopický ekzém, dráždivá kontaktní dermatitida a alergická kontaktní dermatitida.

5.1.1 Atopický ekzém (dermatitis atopica)

Šťáva, 1977

Jde o genotypicky fixované, autozomálně dědičné chronické onemocnění, jehož podkladem je zvláštní vrozená alergie, označovaná jako atopie. V rodinné anamnéze se zjišťuje astma, astmoidní bronchitis, senná rýma, migréna a atopická dermatitis. Atopici mají větší sklon tvořit reaginy typu IgE protilátek, mají suchou olupující se kůži, sníženou tvorbu potu a mazu a vyznačují se neurovegetativní labilitou. Za alergeny se považují proteiny různého původu, potravinové, pylové, prachové, které se do organismu dostávají ingescí a inhalací. Onemocnění citlivě reaguje na změny prostředí, klimatu, ročního období, psychické stresy, interkurentní infekce.

Atopický ekzém se obvykle vyskytuje jak u dětí, tak u dospělých (Wyatt a kol., 2001). V některých geografických oblastech dermatitidou trpí asi 10% dětí (Zaki a kol., 1996). Klinickými příznaky jsou svědivé pupence a strupy, hojné vrásky na dolních víčkách, rozpraskané rty a zvýšené vrásnění dlaní. Postižení jsou běžně napadeni infekcí, zejména se u nich projevuje herpes simplex, plísně a více jak 90% postižených míst atopickou dermatitidou je kolonizováno bakterií *Staphylococcus aureus* (Wyatt a kol., 2001).

Cíle léčby atopické dermatitidy jsou hydratace kůže, snížení bakteriální kolonizace, kontrola svědění, potlačení zánětu a eliminace dráždivých faktorů. Hydratace pomáhá odstranit pukliny a trhliny, přes které je umožněn vstup patogenům. Spočívá ve vlažné koupeli, následované okamžitou aplikací změkčujícího krému (Wyatt a kol., 2001).

K léčbě se používají *lokální glukokortikoidy*, jsou užitečné k potlačení zánětu. Pro ovlivnění pruritu se užívají *orální antihistaminika*, zejména antagonisté H_1 receptorů se sedativními vlastnostmi - hydroxyzin, difenhydramin, promethazin a cyproheptadin. Neseđativní antihistaminika zahrnují cetirizin, loratadin a fexofenadin hydrochlorid. Doxepin, který má jak tricyklický antidepresivní, tak sedativní antihistaminový účinek, je dobrou alternativou na potlačení silného svědění. Ke zlepšení atopické dermatitidy se používá také antagonist leucotrienů *zafirlukast*. Má řadu vedlejších účinků, které zahrnují faryngitidu a bolesti hlavy (Carucci a kol., 1998). V případě, že atopická dermatitida nereaguje adekvátně na hydrataci, lokální steroidy a antihistaminika, se přistupuje k použití imunosupresiv. *Ciclosporin* je bezpečný



Obr. 6. Dermatitis atopica
Převzato z Hegyi a Stodola, 1990

a efektivní, podává-li se po krátkou dobu (Zaki a kol., 1996). Jeho použití může vyvolat nefrotoxicitu, hypertenzi, hyperplazii dásní a hypertrichózu. Novým slibným místním imunopresivem je *tacrolimus*. Orálně se běžně užívá při transplantacích. Váže se na intracelulární receptor v T-buňkách, které zasahují do cytokinem zprostředkovaných procesů, aktivních při atopické dermatitidě (Ruzicka a kol., 1999).

5.1.2 Kontaktní dermatitida

Rice a Cohen, 1996

Kontaktní dermatitida představuje nejčastější kožní nemoc z povolání, více než 90% (American academy of Dermatology, 1994). Rozlišují se dva odlišné zánětlivé procesy, způsobené expozicí kůže nepříznivým vlivům, iritační dermatitida a alergická kontaktní dermatitida. Jejich klinické příznaky jsou obvykle těžko rozeznatelné. V místech přímého kontaktu s chemikálií vzniká erytém, dochází ke ztvrdnutí pokožky, k šupinatění a tvorbě puchýřků. Histopatologické nálezy nejsou dostatečné k odlišení jednotlivých typů dermatitidy (Mihm a kol., 1976).

5.1.2.1 Dráždivá kontaktní dermatitida (dermatitis contacta irritativa)

Charakteristická je lokalizace projevů jen na místo působení škodlivé látky a dosti ostré ohraničení proti zdravému okolí (Šťáva, 1977). Postižení pociťují píchání, bodání, palčivost spíše než svědění (Novotný a kol., 1993). Dráždivá dermatitida vzniká jako neimunitní odpověď na přímé působení určitého agens na kůži. Jde o primární iritancia, což jsou látky fyzikální, chemické a biologické povahy (Novotný a kol., 1993). Jejich účinek se projevuje vyrážkou, jejíž vznik je závislý na proměnných, jako je koncentrace, pH, teplota, doba trvání kontaktu, frekvence expozice a okluze. Velmi málo je závislá na individuální odolnosti organismu (Šťáva a kol., 1977). Mezi možná kožní dráždiva se řadí chemikálie, silné kyseliny, alkálie, organická rozpouštědla a reaktivní látky.

Akutní forma vzniká krátce po styku se škodlivinou. Projevuje se zčervenáním a otokem kůže v místě působení (Šťáva a kol., 1977). Silně škodlivé chemikálie, např. s extrémním pH, mohou po jediné expozici vyvolat okamžitou, nevratnou dermatitidu spojenou s možným zjizvením. Symptomy jsou podobné popálenině způsobené chemikáliemi a tento proces se označuje jako leptací reakce (Bjornberg, 1987). Chronická forma vzniká po látkách



Obr. 7. Dermatitis contacta irritativa acuta
Převzato z Šťáva a kol., 1977

mírného dráždivého účinku, často až po dlouhém působení a bezpříznakové latenci, teprve po vyčerpání obranných mechanismů kůže (Šťáva a kol., 1977). Zvažuje se genetický vliv na odezvu, protože práh pro dráždivou reakci se značně liší od jedince k jedinci. Monozygotní dvojčata vykazují v reakcích na dráždivé chemikálie větší shodu než dvojčata dvojvaječná (Holst a Moller, 1975). Citlivější jsou mladí jedinci se světlou pletí. Zatímco pohlaví nehraje významnou roli (Bjornberg, 1975).

Určit specifický mechanismus patofyziologie iritační dermatitidy je obtížné, kvůli odlišné etiologii. Žíraviny, rozpouštědla, oxidační a redukční činidla a dehydratační prostředky způsobují rozrušení keratinové ultrastruktury nebo přímo poškozují důležité buněčné makromolekuly a orgány. Primární iritancia nejsou schopná vyvolat reakci za všech okolností, k propuknutí choroby vyžadují působení

více faktorů. Časová perioda, nezbytná pro vyvolání dermatitidy je závislá specificky na působící látce a také na dávce absorbované kůží. Patrick a jeho kolegové vypořizovali (1987), že chemikálie nevyvolávají podráždění běžnou zánětlivou cestou. Tento názor je podložen tímto příkladem: tetradekanoylforbolacetát (hlavní účinná složka krotonového oleje) indukuje desetinasobné zmnožení prostaglandinu E₂ (PGE₂) v kultuře lidských keratinocytů, zatímco ethylfenylpropiolát žádnou změnu u PGE₂ nenavozuje (Bloom a kol., 1987). Kanauchi a spolupracovníci demonstrují, že po expozici krotonovému oleji nevzrůstá v epidemis morčet množství Langerhansových buněk, antigen-prezentujících buněk v kůži, které jsou rozhodující pro vznik imunitní odpovědi na specifický antigen. Tento nález je ovšem v rozporu s jinými nálezy o dalších kožních poruchách, například o systémovém lupus erythematosus, při kterém je počet Langerhansových buněk zvýšen (Kanauchi a kol., 1989). Rozdíl je také v aktivaci intracelulární adhezivní molekuly-1 (ICAM-1), což je důležitá molekula pro interakci keratinocytů s leukocyty, které jsou odváděny do místa zánětu v kůži. U experimentálně indukované iritační dermatitidy není její aktivita zvýšena, naopak je tomu u experimentálně indukované alergické dermatitidy (Vejlsgaard a kol., 1989). Důkazy poukazují na to, že iritační dermatitida nevzniká následkem klasického imunologického mechanismu, který zahrnuje rozpoznání antigen-prezentujících buněk aktivovanými T-lymfocyty. Přesto se zdá, že další mechanismus, který zahrnuje vyměšování mediátorů zánětu, interleukinu-6 a tumor nekrotizujícího faktoru α , z epidermálních buněk (Oxholm, 1992), hraje důležitou roli v doplňování lymfocytů, které se později účastní zánětlivé odezvy.

Základním předpokladem léčby je odstranění zjevných a potenciálních příčin iritace - dodržovat zásady fyziologického čištění kůže, používat regenerační prostředky, ochranné pomůcky apod. (Novotný a kol., 1993).

5.1.2.2 Alergická kontaktní dermatitida

Alergická kontaktní dermatitida je představitel opožděné hypersenzitivní reakce (Landsteiner a Jacobs, 1935). Protože se jedná o pravou alergii, stačí jen nepatrné množství alergenu k vyvolání zjevné odpovědi. Tím se liší od iritační dermatitidy, kde je intenzita reakce úměrná aplikované dávce. Odhaduje se, že tvoří asi 20% všech kontaktních dermatitid. V současnosti je popsáno asi 2800 chemikálií jako potencionálních alergenů (American Academy of Dermatology, 1994). Podmínkou alergické dermatitidy je senzibilizace jedince k potenciálnímu alergenu při prvním kontaktu. Následující opakování expozice vyvolá klasické klinické a patologické jevy. Fakta pocházející z roku 1940 poukazují na to, že schopnost senzibilizace jedince k určitým látkám má genetický podíl (Chase, 1941). Ke zvýšení imunitní reakce na senzibilizátor musí být jedinec geneticky schopný stát se citlivým vůči určité látce; je nutný dostatečný kontakt se senzibilizující chemikálií a pozdější opakovaný kontakt.

Projevy alergické kontaktní dermatitidy vznikají v místě primárního působení alergenu. Nemají však ostré ohraničení jako u iritační dermatitidy a šíří se i na místa vzdálená, která nejsou v přímém styku s alergenem. To proto, že stopová kvanta alergenu se tam přenášejí rukama, oděvem, ve formě prachu. Onemocnění silně svědí. Od nealergické kontaktní dermatitidy se liší i tím, že stupeň poškození není závislý na chemické agresivitě látky, ale na její alergogenní potenci a individuální reaktivitě organismu (Šťáva a kol., 1977).

Za vyvolání alergické kontaktní dermatitidy jsou obvykle zodpovědné chemikálie (hapteny) s nízkou molekulární hmotností. Většina mají hmotnost menší než 1000 daltonů a mohou být jak elektrofilní tak hydrofilní. Některé z těchto látek nejsou přímo alergenní, musí v organismu nejprve podstoupit metabolickou transformaci a až

nové produkty se účastní na alergické odpovědi (Andersen a Maibach, 1989). Protože kůže má schopnost metabolizovat substance, může se taková biotransformace odehrát v kůži v místě kontaktu s chemikálií. Hapteny, které nejsou pravé alergeny, musí proniknout stratum corneum a spojit se s tělu vlastním epidermálním proteinovým nosičem, a tím se formuje komplexní alergen (Baer, 1986). Vazba zprostředkující spojení haptenu s pokožkovým proteinem je obvykle kovalentní, ačkoliv kovové hapteny mohou s nosičem tvořit stálé nekovalentní vazby (Belsito, 1989). Předpokládá se, že těmito proteiny jsou molekuly buněčných povrchů Langerhansových buněk (Reinherz a kol., 1983).

Aby nastala senzibilizace, musí být komplex haptenu/proteinový nosič včleněn pinocytózou do cytoplazmy Langerhansových buněk, kde dochází k nitrobuněčnému zpracování (Hanau a kol., 1985). Langerhansovy buňky poté migrují do míst lymfatických uzlin, kde prezentují zpracovaný antigen T-pomocným lymfocytům (CD4 buňky). Tyto pomocné T-buňky musí nést antigen specifický receptor (CD3-Ti) a molekulu CD4 na buněčném povrchu. Souběžně s antigenní prezentací, produkují Langerhansovy buňky interleukin-1 (IL-1), který okamžitě stimuluje T-buňku k produkci interleukinu-2 (IL-2) a interferonu- γ . IL-2 aktivuje proliferaci T-buněk specificky citlivých k antigenu. Produkce dalších cytokinů, včetně interferonů, aktivuje podskupinu T-buněk, které vedou k pokožkovým změnám, charakteristickým pro kontaktní dermatitidu v místě expozice alergenu (Belsito, 1989). Toto



Obr. 8. Eczema contactum allergicum acutum
Převzato z Šťáva, 1977

schéma popisuje zjednodušeně komplikovaný cyklus dějů. Protože senzibilizované lymfocyty transportují přecitlivělost na kůži celého těla, vznikne reakce na kterémkoliv místě kontaktu alergenu s kůží (Šťáva a kol., 1977). V patogenezi alergické kontaktní dermatitidy hrají velkou roli samotné keratinocyty. Jsou schopné produkovat velké množství cytokinů, včetně IL-1 a IL-2. Z tohoto důvodu jsou keratinocyty důležité v procesu senzibilizace a ve vyvolávacích fázích alergické kontaktní dermatitidy (Baer, 1990). Jakmile je indukována senzibilizace, pozdější kontakt se stejným antigenem vyvolá tutéž kaskádu reakcí jako při již výše uvedeném senzibilizačním procesu. Nyní jsou senzibilizované T-buňky přítomny v kůži, a tím imunitní odpověď nastává rychleji.

Kontaktní dermatitida může vzniknout po expozici některému z tisíců alergenů u jedinců, kteří jsou jim vystaveni během dne (Adams, 1983). Příčiny alergické kontaktní dermatitidy jsou všudypřítomné v materiálech, které se pravidelně dostávají do kontaktu s lidskou kůží (Menne a kol., 1994). Typickými běžnými zdroji alergenů je používání lokálních léků, hygienických prostředků, gumových materiálů, textilního zboží, kosmetiky, lepidel, pesticidů, umělých hmot a niklu. Ke kontaktu s nezvyklými alergeny dochází nejčastěji na pracovištích (Adams, 1983). Existují také alergeny jako je nikl, chrom, kobalt a některá koření, která jsou často přijímána potravou. V případě, že je jedinec citlivý na takovou látku, může se po systémovém (orálním) podání vyskytnout generalizovaná kožní erupce doprovázená dalšími symptomy, jako je bolest hlavy, malátnost a arthralgie. Méně dramatické vyrážky zahrnují rozšiřování již vzniklé kontaktní dermatitidy po stejné substanci, puchýřkovité vyrážky na rukou

a ekzematózní erupce v ohybových místech. Systémová kontaktní dermatitida může vyvolat opožděný typ hypersenzitivní reakce a/nebo ukládání imunoglobulinových protilátek a složek komplementu v kůži. Tato deposita jsou silnými induktory sekundární zánětlivé odpovědi a jsou zodpovědné za patofyziologii mnoha puchýřů a nemocí pojivové tkáně kůže (Menne a kol., 1994).

Mohou se vyskytnout také zkřížené reakce mezi chemikáliemi, a to tehdy, sdílejí-li stejné funkční skupiny, které jsou rozhodující pro utváření komplexního alergenu (hapten + nosič). Tyto reakce mohou způsobit potíže v kontrolování kontaktní dermatitidy, protože pro zlepšení nemoci je nezbytné vyvarování se známým alergenům i potenciálním substancím zkřížené reakce. Správná diagnóza může být navíc komplikována doprovodnou alergizací na dvě rozdílné chemikálie v jednom produktu nebo současnou alergizací na dvě chemikálie v různých výrobcích.

Tabulka-2 Popisuje běžné kontaktní alergeny

Zdroj	Běžné alergeny
Topické léky	Atb (bacitracin, neomycin, polymyxin, aminoglykosidy, sulfonamidy) Konzervační látky (benzalkoniumchlorid, formaldehyd)
Rostliny a stromy	Kalafuna, peruánský balzám
Antiseptika	Chloramin, chlorhexidin
Gumové výrobky	Difenylguanidin, hydrochinon
Kůže	Formaldehyd, glutaraldehyd
Papírové výrobky	Abietová kyselina, formaldehyd
Lepidla a tmely	Bisfenol A, formaldehyd
Kovy	Chrom, kobalt, nikl, rtuť

Tabulka-3 Ilustruje zkříženě reagující látky

Chemikálie	Zkřížený reaktor
Abietová kyselina	Kalafuna
Fenol	Resorcinol, kresoly, hydrochinon
Fenylendiamin	Parabeny, p-aminobenzoová kyselina
Hydrochinon	Resorcinol
Peruánský balzám	Kalafuna

5.2 Psoriáza

Kompendium InfoPharm

Psoriáza neboli lupénka je kožní onemocnění nejasné etiologie postihující až 2 % populace. Za pravděpodobnou příčinu se považuje vrozená porucha v kontrole proliferace a diferenciaci epidermálních buněk. Urychlená epidermopoeza má za následek kvantitativní a kvalitativní poruchu rohování (Fadrhoncová, 1990). Klinicky se manifestuje světle červenými papulami krytými šupinami, které splývají v plaky. Tzv. forma chronicky stacionární postihuje predilekční místa (lokty, kolena, lumbosakrální oblast). Psoriáza může vypuknout náhodně, jsou známé i případy, kdy se vyvine po fyzickém nebo psychickém stresu, jako následek kožních traumat, injekcí a jako reakce na určitou léčbu, zahrnující antagonisty β -adrenergických receptorů, lithium, antimalarika a systémové steroidy (Christophers a Mrowietz, 1999).

Terapie psoriázy je velmi obtížná. Terapeutický přístup by měl být zvážen dle formy psoriázy, jejího rozsahu a průběhu. Musí se vzít v úvahu celkový zdravotní stav pacienta, zvláště jaterní a ledvinné funkce. Výběr lékové formy musí respektovat lokalizaci ošetřované plochy. Pacienti, kteří mají psoriázou postiženo méně než 15% plochy těla, mohou být efektivně léčeni lokálními přípravky (Wyatt a kol., 2001).

Lokální terapie

Možností lokální terapie je použití změkčovačel ke zjemnění a zvlhčení plaků psoriázy (Wyatt a kol., 2001). Akutní výsev je třeba zklidnit zpočátku indiferentními léčivými (tekutým pudrem) nebo méně dráždivými externy s *ichthamolem*, případně *kortikosteroidy*. Kortikosteroidní externa mají velmi rychlý účinek. Jejich nevýhodou je však rychlá recidiva projevů po přerušení terapie. Proto se aplikují v kombinaci s jinými antipsoriatickými (*lithanthracis pix*, *acidum salicylicum*) především u akutních exacerbací psoriázy a po jejich zvládnutí se co nejdříve přechází na jiná nesteroidní antipsoriatika.

U mírnějších forem psoriázy se používá 2-3% kyselina salicylová v mastech. Ve vyšší koncentraci (5-10 %) je kyselina salicylová vhodná k odšupení hrubých chronických ložisek a ke zvýšení účinku ostatních lokálních antipsoriatických. Účinné mohou být i dehty (především *kamenouhelný dehet* či *tinctura carbonis detergens*). Podobné účinky jako kamenouhelný dehet má i *dithranol*, jeho aplikace ve vhodná u torpidnějších forem psoriázy. V poslední době se používají k terapii psoriázy syntetické deriváty vitamínu D (*tacalcitol*, *calcipotriol*) nebo analogy retinoidů (*tazaroten*), které mají antiproliferativní účinek a zároveň výrazně indukují diferenciaci keratinocytů.

Systémová terapie

U těžkých a rozsáhlých forem psoriázy či u jejích zvláštních forem (pustulózní, intertriginózní) se přistupuje k celkové terapii. Používá se *fotokemoterapie* (PUVA), při které perorální podání či lokální aplikace psoralenů (methoxsalen) před ozáření paprsky UVA zvyšuje jejich účinek. Retinoid *acitretin* je vhodný k terapii rezistentní psoriázy. Terapie acitretinem může být doprovázena vážnými nežádoucími účinky, pro teratogenní působení ho nelze podávat v graviditě. U těžkých forem psoriázy nereagujících na jinou terapii lze použít *methotrexat* nebo *ciclosporin*.



Obr. 9. Psoriasis vulgaris
Převzato z Hegyi a Stodola, 1990

5.3 Seborea

Kompendium InfoPharm

Seborea, nadměrná tvorba kožního mazu, je nejčastěji vrozenou poruchou. Tvorba mazu je závislá na hormonálních a některých dalších vlivech, výrazně stoupá v pubertě. Je způsobena především převahou 5α -dihydrotestosteronu (účinného androgenu) stimulačím účinností mazových žláz. Chorobami, které se projevují nadměrnou funkcí mazových žláz, jsou především akné, acné rosacea a seboroická dermatitida.

5.3.1 Seboroická dermatitida

Jde o chronické onemocnění kůže postihující především muže. Vedle seborey se v její patogenезi patrně uplatňuje infekce kvasinkami rodu *Pityrosporum ovale*. Postižení kůže je lokalizováno v predilekčních místech (kštice, obočí, nazolabiální rýhy, víčka, oblast nad sternem a mezi lopatkami). Ložiska jsou žlutorůžová, ostře ohraničená a především ve kštici mohou vytvářet vyšší vrstvy kryté mastnými šupinami.

Lokální terapie

V léčbě se uplatňují především lokální *azolová antimykotika*. Z dalších antimykotik může průběh seboroické dermatitidy příznivě ovlivnit *ciclopirox olamin*. Dále se používají přípravky obsahující dehty (*lithanthracis pix*), které jsou dostupné v lékových formách vhodných pro ošetření kštice. U torpidních forem lze použít jako doplněk lokální aplikace antimykotik slabě účinné *kortikosteroidy*, či jejich kombinace s *ureou* nebo *kyselinou salicylovou*. Ke snesení vyšších vrstev šupin lokalizovaných ve kštici lze použít jednorázové ošetření 10% kyselinou salicylovou v ricinovém oleji.

5.3.2 Acné rosacea

Jde o relativně časté onemocnění postihující obličej a vyskytující se především ve 4. nebo 5. deceniu věku. Primárně není vázáno na folikuly mazových žláz a zpočátku se projevuje jako červené papuly, pustuly a teleangiektázie na obličejí.

Systémová terapie

Terapie spočívá v dlouhodobém systémovém podávání *tetracyklinových* antibiotik.

Lokální terapie

Lokálně lze aplikovat *clotrimazol* nebo *metronidazol*.

5.3.3 Acné

Jde o relativně časté onemocnění. Ačkoliv je vázáno na kůži, může mít negativní dopad na fyzickou i psychickou stránku osobnosti (Wyatt a kol., 2001).

V patogenезi se uplatňují seborea, folikulární hyperkeratóza a zánět. Seborea je způsobena převahou 5α -dihydrotestosteronu, který je zodpovědný za stimulaci činnosti mazových žláz. Folikulární hyperkeratóza vede ke vzniku komedonů. V nich se silně množuje anaerobní bakterie *Propionibacterium acnes*, která produkuje lipázu. Tento enzym rozkládá sebum na glycerol a volné kyseliny, které jsou pravděpodobnou příčinou zánětu (Fadrhonicová, 1990).

Zatímco otevřené komedony jsou nezápětivé, ostatní formy akné mají předzápětivý (uzavřené komedony) nebo zápětivý charakter (papuly, pustuly, cysty). Zanícené léze mohou vést ke zjizvení (Wyatt a kol., 2001).

Cílem léčby akné je korekce abnormálního folikulárního zrání, snížení produkce kožního mazu, redukce kolonizace *Propionibacterium acnes* a potlačení zánětu (Wyatt a kol., 2001). Terapeuticky je vhodné zasáhnout nejdříve do životosprávy a vyloučit z okolí pacienta ty faktory, které ke zhoršení stavu kůže přispívají - pracovní, medikamentózní (pokud je to možné), kosmetické a v jednotlivých případech i potravinové. V některých případech se doporučuje jako podpůrná terapie perorální podávání zinku (Kompendium InfoPharm).

Lokální terapie

Pro lokální terapii se volí podle klinické formy slupovací, antibakteriální a antiseboroická léčiva. U mírnějších forem akné se používá celá řada antiseptik, obsažených obvykle v kombinovaných přípravcích (*triclosan*, *hexachlorophen*), o jejichž antiseboroickém účinku se však dnes pochybuje. U komedoniformních, papulózniých a/nebo pustulózniých forem akné se v různých lokálních lékových formách (roztok, gel nebo krém) terapeuticky dobře uplatňují zejména retinoidy (*tretinoin*, *isotretinoin*) a jejich analogy (*adapalen*), *benzoylperoxid*, některá atb (především *erythromycin* a *clindamycin*, případně *kyselina fusidová*, či některá antimykotika, např. *clotrimazol*). Vhodným léčivem určeným k terapii všech forem akné je *kys. azelaová*. Při terapii je účelné střídání jednotlivých léčiv.



Obr. 10. Acne vulgaris
Převzato z Rulcová a kol., 2001

Úspěch terapie také závisí na celkové péči o pleť. Po napaření kůže parou nebo teplými obklady (např. z borové vody) je možné šetrně komedony exprimovat. Nikdy se však takto nesmí ošetřovat zanícené projevy. Po vyčištění kůže od komedonů se doporučuje zející póry ošetřit adstringentně a dezinfekčně působícím roztokem kyseliny borité nebo chladným obkladem borové vody nebo Jarischova roztoku.

Systémová terapie

U těžších forem akné se k lokální léčbě přidává terapie systémová. Používají se antibiotika - *doxycyclin*, *minocyclin* nebo *erythromycin*. Antibakteriální léčiva se podávají dlouhodobě. Efekt terapie bývá patrný nejdříve za 4 týdny. Ženám s lehkými formami seborey a akné, případně i hirsutismu a androgenní alopecie lze podávat kombinaci *cyproteron acetat/ethinylestradiol* nebo *norgestimat/ethinylestradiol*, které působí zároveň jako kontraceptiva.

U nejtěžších forem akné (*acne indurata* a *conglobata*) je možné v přísně indikovaných případech podávat perorálně *isotretinoin*. Z důvodu teratogenního účinku musí být u pacientek ve fertilním věku před zahájením terapie vyloučena gravidita a musí u nich být bezpodmínečně zajištěna perorální kontracepce po celou dobu jeho podávání a ještě měsíc po ukončení terapie.

5.4 Poškození kůže vyvolaná fyzikálními a chemickými škodlivinami

Chmel a kol., 1981

5.4.1 Mechanická poškození kůže

Mikrotraumata

Drobné oděrky a ranky, způsobené nadměrným tlakem a třením.

Puchýř

Vzniká na kůži, která není chráněna dostatečně silnou rohovou vrstvou, vlivem intenzivnějšího tlaku nebo tření.

Mozol

Je ložisková nebo plošná hyperkeratóza, vznikající v místech opakovaného tlaku nebo tření.

Kuří oko

Jde o ložiskovou hyperkeratózu, která vzniká nad kostními výčnělky trvalým tlakem zvenčí, hlavně vlivem těsné obuvi.

Decubitus

Je to tlakově podmíněná nekróza kůže, někdy i hlubších vrstev. Nejčastěji se vyskytuje u starších pacientů dlouhodobě připoutaných na lůžko, zvláště při celkové oběhové poruše.

5.4.2 Termická poškození kůže

Popálenina

Prvního stupně: edém, erytém,
druhého stupně: puchýřky a puchýře,
třetího stupně: nekrózy.

Popálení elektrickým proudem

Omrzlina

Oznobenina

Jsou to chladová poškození kůže, která vznikají méně intenzivním, ale déletrvajícím nebo opakovaným chladem většinou u disponovaných jedinců.

5.4.3 Poškození kůže slunečním a UV zářením

Kůži poškozuje zvláště záření kratších vlnových délek. Podle vlnové délky mají jednotlivé části UV spektra různý účinek na kůži. Dlouhovlnné záření UVA (400-320nm), které proniká nejhluběji, vyvolává pigmentaci. Středovlnné záření UVB (320-290nm), nejvíc erytemogenní a melanogenní typ záření, způsobuje úžeh, opálení, rakovinu kůže a stárnutí kůže (Wyatt a kol., 2001). Krátkovlnné záření UVC (pod 290nm) je nejméně účinné a vyvolává erytém a nepřímou pigmentaci.

Akutní solární dermatitida (úžeh)

Jde o difúzní erytém na kůži, který se objevuje několik hodin po expozici slunci. Při silnější reakci se mohou vytvořit do druhého dne puchýře.

5.4.4 Poškození kůže z přecitlivělosti na světlo

Fotodermatóza

Vzniká pokud je reakce lidské kůže na sluneční záření patologicky zvýšená. Látky, které zvyšují citlivost na sluneční záření, tzv. fotosenzibilizátory, se mohou na kůži dostat kontaktem, krevní cestou nebo mohou být endogenního původu. Fotodermatózy se dělí do dvou skupin. Pokud fotosenzibilizátory zvyšují citlivost na záření u zdravých osob svým přímým účinkem, hovoří se o dermatózách *fyto*dynamických (fototoxických). Jestliže se navíc uplatňují mechanismy imunitní a postižený se nejdříve aktivní látkou senzibilizuje, jde o dermatózy *foto*alergické.

5.4.5 Poškození kůže ionizujícím zářením

Poškození kůže ionizujícím zářením může být akutní nebo chronické. Intenzita a charakter kožních změn závisí na dávce absorbované kůží a na opakovanosti expozice. Individuální vnímavost zde nehraje roli.

5.4.6 Poškození kůže chemickými látkami

Chemické látky mohou mít různé účinky po styku s kůží: toxické a iritační, alergogenní, odmašťující a vysušující, fotosenzibilizující, keratoplastické a keratolytické, kancerogenní. Agresivní chemikálie vyvolávají akutní poškození s nekrotickými změnami, méně agresivní způsobují erytémovou až bulózní reakci.

Poleptání

Poleptání je poškození kůže louhem nebo kyselinou, a to ve formě nekrózy. Nekróza způsobená kyselinami nebývá tak hluboká jako u louhů, protože keratin je vůči kyselinám více odolný.

Opruzení

Vzniká v místech vlhké zapáčky na kůži vlivy mechanickými (tření), chemickými (pocení a iritancia) a přidruženou bakteriální a kvasinkovou infekcí.

5.5 Bakteriální infekce kůže

Chmel a kol., 1981

Na kůži se vyskytují různé druhy bakterií. Jejich druhová rozmanitost a počet závisí jednak na podmínkách okolního prostředí, jednak na lidském organismu a jeho schopnosti vytvářet nepříznivé podmínky pro růst a rozmnožování bakterií. Počet mikrobů na různých místech kožního povrchu není stejný. Na chráněných místech se pravidelně objevuje méně bakterií než na místech exponovaných. Velké množství zárodků se nachází zejména pod nehty.

Na normální kůži se běžně nachází nepatogenní bakterie, např. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Bacterium cutis commune*, některé stafylokoky aj. Občas se na kůži najdou také mikroby jako *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* a *Pseudomonas aeruginosa*, které jsou příležitostnými patogeny, uplatňující se při hlubokých lézích kůže. Jejich význam je však nepatrný v porovnání s patogenními mikroby, jako jsou různé kmeny *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes* (Chmel a kol., 1981).

Nejčastěji osídlenou plochou na povrchu lidského těla je vlasatá část hlavy, axila, meziprstí a perineální krajina. Zvýšený výskyt bakterií je zaznamenáván zvláště v horkých letních měsících, z důvodu zvýšeného pocení, a více u mužů než u žen (Novotný a kol., 1989).

5.5.1 Faktory podmiňující kolonizaci kůže mikroby

Novotný a kol., 1989

Kolonizaci kůže exogenními bakteriemi podmiňují tyto faktory kožního povrchu: vlhkost, lipidy, mikrobiální antagonismus, bakteriální adherence, deskvamace, pH, přítomnost toxických produktů a sekreční protilátky.

➤ *vlhkost*

Mikroorganismy přežívají mnohem déle na kůži vlhké. To znamená, že bohatší na mikroflóru jsou vlhké intertriginózní oblasti. Většina vody na kůži pochází z ekkrinních potních žláz a vodní perspirace. V axilárních krajinách celkovou vlhkost významně obohacuje apokrinní pot. Hydratace jednak způsobuje zvýšené bakteriální osídlení, jednak pozměňuje proporce mezi jednotlivými bakteriálními druhy.

➤ *pH*

pH kůže dospělého člověka je přibližně konstantní. Většina kožních bakterií může žít za všech podmínek pH kůže. Změny pH navozují proměny v počtu narostlých mikrobů s ohledem k jejich optimální koncentraci. Obecně ve vlhkých intertriginózních oblastech je kožní pH vyšší.

➤ *kožní povrchové lipidy*

Některé kožní lipidy jsou antibakteriálně aktivní, působí zejména na *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae* a *Staphylococcus aureus*. Avšak pro některé kožní bakterie mohou mít lipidy účinek spíše stimulační.

➤ *deskvamace*

Deskvamace zevních epitelových buněk poskytuje účinnou ochranu, protože významně limituje bakteriální populaci. Slabě adherující bakterie jsou s deskvamovanými buňkami eliminovány.

➤ **mikrobiální antagonismus**

Je to složitý komplex více mechanismů, z nichž některé spočívají v interakci mezi různými druhy mikrobů. Interferující organismy produkují toxické látky, které inhibují růst jiných mikrobů. Toxické produkty jsou chemicky heterogenní substance-polypeptidy, jednoduché proteiny, sloučeniny proteinů se sacharidy a lipidy. Usmrcují bakterie po vazbě na specifický povrchový receptor. Bakteriociny produkované G+ bakteriemi působí antibakteriálně pouze proti kmenům stejného druhu nebo druhů příbuzných, zatímco bakteriociny G- bakterií mají širší spektrum účinku.

➤ **bakteriální adherence**

Adherence je specifický proces, kdy dochází k interakci mezi molekulární adhezí a receptory. Jednotlivé druhy bakterií adherují ke kožnímu povrchu různou měrou. Interakce mezi epitelovou buňkou a bakterií vyžaduje přítomnost vazebných substancí na povrchu bakterie. Tyto procesy vazby mikroorganismů na hostitelský povrch jsou zajištěny pomocí povrchových orgánů, fimbrií G+ bakterií a pili G- bakterií.

➤ **antibakteriální protilátky**

Tyto protilátky se nachází v zevních sekrečních látkách hostitele a mají důležitou roli při regulaci normální i patologické mikroflóry. Dominantně se zde vyskytují protilátky třídy IgA, příležitostně také IgE a IgM. Mohou reagovat s bakteriemi v průběhu jejich množení na slizničním povrchu a tak bránit kolonizaci povrchu způsobené streptokoky (Novotný a kol., 1989).

Wyatt a kol., 2001

Bakteriální infekce kůže zahrnují folikulitidu, impetigo, pyodermii, růži, celulitidu. Bakterie však mohou vést také k exacerbaci akné a atopické dermatitidy.

Systémová terapie

Systémová antibiotika jsou užitečná pro většinu bakteriálních infekcí. Mezi běžně užívané léky patří *tetracyclin*, *doxycylin*, *minocyclin*, *erythromycin*, *clindamycin* a *trimetoprim-sulfametoxazol*.

Lokální terapie

Lokální terapie je vhodná na léčbu akné, růže a povrchových sekundárních infekcí. *Erythromycin*, *clindamycin* a *benzoylperoxid* se užívají na terapii akné, *metronidazol* na růži. Sekundární bakteriální infekce kůže G+ bakteriemi reagují na zinkovou mast s *bacitracinem*. Povrchové infekce způsobené stafylokokem jsou efektivně léčeny krémem s *mupirocinem*. *Sulfadiazin* je účinný jak proti G+, tak proti G- bakteriím, ale u dětí může vyvolat neutropenii.

5.6 Virové infekce kůže

Novotný a kol., 1989

Virové choroby kůže a sliznic tvoří důležitou skupinu nemocí v dermatovenerologii. Významné jsou svou vysokou incidencí, některé i závažným průběhem a možnými komplikacemi. Viry mohou vyvolat exantematické erupce.

Přenos virových kožních nákaz nastává způsobem přímého i nepřímého kontaktu lidí, výjimečně je důsledkem profesionálního styku se zvířaty. V přenosu se uplatňují tyto cesty: kapénkový přenos, nedostatečná hygiena rukou, hematogenní cesta v těhotenství, porod, perinatální vztahy novorozence s matkou a pohlavní styk.

Nakažlivost virových chorob je velmi rozdílná. Vysoká je u neštovic a spalniček. Nízkou mají například bradavice.

Na rozvoj virových onemocnění má vliv řada faktorů: rozšiřující se vnímavost populace, intenzivní cestovní ruch, pohlavní promiskuita, narkomanie a široké užívání některých léků, například imunosupresivně působících kortikoidů, antibiotik a také antikoncepčních preparátů. Prevencí je důsledná hygiena, pasivní a aktivní imunizace, chemoterapie a chemoprolaxe.

Obecně se dá říci, že závažnost virového onemocnění závisí na dvou faktorech, na vnímavosti člověka jako hostitele a na virulenci viru.

Patogeneze

Podstatou je virová multiplikace v hostitelských buňkách, která je doprovázena změnami metabolismu těchto buněk a jejich strukturní degradací. Patologické změny virem postižených tkání představují degenerativní a zánětlivé procesy. Vytváří se intranukleární nebo cytoplazmatické inkluze, které obsahují virové částice.

Kožní projevy virové infekce vznikají třemi základními mechanismy.

1. *Lokalizovaná dermatoviróza.*

Zde se virus množí jen v buňkách vstupní brány a nešíří se dále krevní cestou. Původci mohou být přeneseni kontaktní cestou, škrábáním, do okolí, kde opět vyvolávají jen lokalizované afekce.

2. *Virémie*

Vstupní branou je kůže, odtud se virus šíří lymfatickou cestou do uzlin, kde probíhá jeho multiplikace. Poté se virové částice dostávají do krevního oběhu, tzv. primární virémie, a jsou fagocytovány makrofágy sleziny a jater. Po mohutné multiplikaci v těchto orgánech se virus vrací do krevního oběhu, tzv. sekundární virémie, a způsobuje poškození kůže a dalších orgánů.

3. *Alergická reakce*

Mechanismem této reakce je hyperergická odpověď organismu na přítomnost virového antigenu. Vznikají polymorfní exantémy většinou se systémovou lokalizací

Wyatt a kol., 2001

Virových infekcí kůže je velká řada. Mezi nejčastěji se vyskytující patří bradavice, herpes simplex, molluscum contagiosum, condylomata acuminata a další. Na herpes simplex se mnohdy systémově užívají antivirotika *aciclovir*, *famciclovir* a *valaciclovir*. K místnímu podání pro terapii mukokutánního herpes simplex se aplikuje aciclovir nebo *penciclovir*. *Podofylin* a *podofilox* se užívají v léčbě kondylomu. Imunitní odpověď modifikuje *imiquimod* indukci produkce interferonů, je používán na léčbu kondylomu, bradavic a molluscum contagiosum.

5.7 Houbové infekce kůže

Novotný a kol., 1989

Onemocnění kůže, sliznic a vnitřních orgánů vyvolaná mikroskopickými houbami patří mezi nejčastější infekce lidského organismu. Velkou roli v jejich rozvoji hrají činitelé, kteří se podílejí na oslabení obranyschopnosti organismu, resp. narušují přirozenou rovnováhu v osídlení lidského organismu flórou mikroorganismů. Mezi tyto faktory se řadí dlouhodobá terapie širokospektrými antibiotiky, cytostatiky, kortikoidy, dále jsou to onemocnění narušující přirozenou imunologickou rovnováhu.

Mykotické infekce jsou velmi rozšířené, objevují se ve všech světových pásmech. Postihují všechny rasy, lidi každého věku a obou pohlaví.

Houby jsou aerobní mikroorganismy a vyznačují se značnou odolností vůči okolním nepříznivým podmínkám (Novotný a kol., 1989). Jejich růst je závislý na pH, obsahu kyslíku a dusíku, teplotě a vlhkosti. Právě proto lidská kůže svojí kyselou reakcí, bohatým obsahem dusíku (keratin), vlhkostí a tělesnou teplotou vytváří mimořádně příznivé podmínky pro jejich přežívání (Chmel a kol., 1981). Naopak nepříznivě na jejich růst a vývoj působí vysušení, nadbytek světla a ultrafialové záření.

Z klinického hlediska se houbové mikroorganismy dělí do čtyř skupin.

1. dermatofyty

Parazitují na keratinu kůže, vlasů nebo nehtů. Nejdůležitější rody jsou Trichophyton, Epidermophyton a Microsporum.

2. kvasinky

Postihují kůži, nehty, sliznice i vnitřní orgány. Hlavním rodem je Candida. Některé druhy kvasinek jsou součástí přirozené flóry vagíny a GIT, po oslabení imunity se však mohou také stát patogenními.

3. dimorfní houby

Vyvolávají hluboké mykózy, které často končí letálně. Postihují jak kůži, tak vnitřní orgány.

4. oportunní houby

Jde o nepatogenní houby, které se však za určitých okolností mohou stát parazity. Patří sem plísňové houby, např. Aspergillus a Fusarium (Novotný a kol., 1989).

Wyatt a kol., 2001

Lokální terapie

Azoly a allylaminy se užívají k lokální terapii lokalizované tinea corporis a nekomplikované tinea pedis. Lokální podání azolů je preferované pro lokální kožní kandidózu a tinea versicolor.

Systémová terapie

Pro léčbu tinea capitis je nezbytná systémová terapie. Tradičním lékem pro tuto plíseň je griseofulvin. Studie ukázaly, že orální podání terbinafinu je bezpečné a účinné v léčbě tinea capitis u dětí, a proto jím griseofulvin může být nahrazen (Krafchik a Pelletier, 1999, Elewski, 1997).

5.8 Kožní choroby vyvolané živočišnými parazity

Chmel a kol., 1981

K parazitům vyvolávajícím kožní změny patří především zákožka svrabová, sametka podzimní, vši, blechy, štěnice a klíšťata.

5.8.1 Scabies

Svrab je svědivé nakažlivé onemocnění vyvolané zákožkou svrabovou. Oplodněná samička roztoče po vniknutí do epidermis vrtá chodbičky mezi rohovou vrstvou a stratum spinosum, do kterých ukládá trus a vajíčka. Sameček je menší a vrtá obvykle kratší chodbičky nebo žije na povrchu. V teple, obvykle večer, zákožky opouští chodbičky, a to pociťuje postižený jako svědění. Přenos je zprostředkován přímým kontaktem, často při pohlavním styku, ale také je obvyklá nákaza nepřímá kontaminovaným ložním prádlem a pokrývkami.

Klinickým obrazem je silné svědění, zejména večer při zahřátí na lůžku. Na kůži nacházíme jednak zmíněné chodbičky a drobné červené papulky na začátku a na konci chodbiček, jednak sekundární projevy, jež jsou projevem hypersenzitivní reakce a mechanického škrábání. Lokalizace projevů je typická pro místa, kde je kůže tenká a jemná: meziprstní části, zápěstí, lokty, vnitřní plochy stehen, přední axilární řasy, hýždě, penis, dvorce prsních bradavek.

V léčbě svrabu je základním léčivem lokálně aplikovaný *lindan*. Šetrnějšími prostředky jsou *benzylbenzoát* a *crotamiton* (Kompendium InfoPharm). Wyatt a kolegové popisují použití *permetrinu*, *ivermektinu* a méně účinné *síry* v petroleji.

5.8.2 Pediculosis

U člověka parazitují tři druhy vši. Veš dětská *Pediculus capitis* působí pediculosis capitis, parazituje ve kštici, vzácněji ve vousech. Veš muňka *Phthirus pubis* působí pediculosis pubis neboli phthiriasis, přichycuje se na pubickém ochlupení, příležitostně se zjišťuje i na očních řasách, v obočí a ve vousech. Veš šatní *Pediculus humanus* působí pediculosis corporis (vestimenti), zdržuje se mimo tělo člověka v oděvu a prádle, ale zanechává na těle stopy po bodání (macula caerulea) (Kompendium InfoPharm).

Vši se živí krví hostitele, kterou sají několikrát denně. Hlavním příznakem je svědění, způsobené výměšky jejich slinných žláz.

Při odvšivování se pedikulocida aplikují do vlasů ve formě šamponu, spreje nebo gelu. Je třeba vyměnit osobní a ložní prádlo a tepelně nebo insekticidním prostředkem ošetřit pokrývky hlavy, hřebeny, kartáče i dětské plyšové hračky.

Pedikulóza obočí a očních řas se léčí úspěšně oční masť obsahující 0,025 % *physostigminu*.

V posledních letech v ČR vznikla u vši dětské rezistence na *permethrin*, a proto jsou některé starší přípravky, obsahující tuto látku, neúčinné (Kompendium InfoPharm). K léčbě zavšivení se používá *lindan* a *malathion*.

5.9 Androgenní alopecie

Wyatt a kol., 2001

Androgenní alopecie je běžná příčina ztráty vlasů dospělých nad 40 let. Postihuje až 50% mužů a žen. Jde o geneticky dědičný znak. U mužů dochází v zasažených oblastech ke zmenšení vlasových folikulů a eventuelně nastává kompletní ztráta vlasů (Olsen a kol., 1994). U žen se úplná plešatost objevuje zřídka, spíše se androgenní alopecie manifestuje ztenčením vlasů (Bergfeld, 1998).

Cílem léčby androgenní alopecie je redukce ztráty, udržení stávajících vlasů a podpoření růstu vlasů nových. Základní léčení je odlišné podle pohlaví. U žen vedou antiandrogeny často k úspěchu, zvláště při současné seborei, akné nebo hirsutismu. Mladším ženám lze doporučit hormonální antikoncepční přípravky s obsahem *antiandrogenu* (Fadrhoncová, 1990). Pro ženy i muže je dostupná lokální aplikace *minoxidilu*, který zvětšuje velikost folikulu, stimuluje a prodlužuje anagen stadium růstového cyklu vlasů, mající za následek delší vlasy a jejich větší počet (Fiedler, 1999). Po vysazení přípravku vypadávání vlasů pokračuje. Pro muže je k dispozici navíc *finasterid*, inhibitor 5 α -reduktázy. Některé studie ukazují příznivou odezvu na lokálně aplikovaný *tretinoin*. Ten navíc zvyšuje perkutánní absorpci minoxidilu.

5.10 Nádory kůže

Rice a Cohen, 1996

Rakovina kůže představuje jednu třetinu diagnostikovaných nádorů. Hlavní příčinou jsou sluneční paprsky, které poškozují DNA buněk. UV paprsky (290-320nm) indukují pyrimidinové dimery, čímž vyvolávají mutace v p53 tumor supresivním genu (Ziegler a kol., 1994). Kromě toho mají imunosupresivní účinky, inhibují aktivaci antigen prezentujících buněk a šíření pomocných T buněk (Elmets, 1992). Incidence rakoviny kůže je vyšší v tropech a u osob se světlejší pletí, zvláště na místech jako je hlava a krk, které jsou vystaveny nejintenzivnější expozici. Sluneční paprsky navíc způsobují předčasné stárnutí pleti.

Zdrojem rakoviny zhoubného bujení kůže je také ionizační záření, x-paprsky způsobují těžké popálení a karcinomy dlaždicových buněk kůže. Od roku 1920 jsou popisovány též nádory bazálních buněk. O několik desetiletí později se ionizační záření začalo používat k léčebným účelům kožních onemocnění - akné, psoriázy, atopické dermatitidy.

Kožním karcinogenem jsou polycyklické aromatické uhlovodíky a arsen. Polycyklické aromatické uhlovodíky jsou chemicky inertní, ale mají tendenci kumulovat se v membránách, a tím narušit buněčné funkce. Jsou hydroxylovány množstvím izozymů cytochromu P450 v epidermálních buňkách a dále jsou konjugovány pro odstranění z těla. Oxidativní biotransformace ale produkuje elektrofilní epoxidy, které mohou tvořit s DNA adukty. Fenoly, vzniklé přesmykem epoxidů, mohou být dále oxidovány na chinony, aktivní kyslíkaté sloučeniny, které jsou také toxickými elektrofilny. Arsen, prvek zemské kůry, se běžně nachází v malých dávkách ve vodě, vzduchu a potravinách. Vysoké expozice při tavení jsou spojené s arsenovou keratózou (premaligní léze) a karcinomem skvamózních buněk a několika vnitřních vrstev (Wu a kol., 1989). V dřívější době docházelo k vysokým expozicím používáním léčebného Fowlerova roztoku (s obsahem arsenitanu draselného) a určitých pesticidů. Arsenitan se váže na vicinální thioly a tím inhibuje aktivitu DNA ligázy (Li a Rossman, 1989), arseničnan může nahradit fosfát například v makromolekule DNA, ale výsledné estery jsou nestabilní (Westheimer, 1987). Podle těchto zdrojů obě formy způsobují chromozomální zlomy a genovou amplifikaci (Lee a kol., 1988), což může být základem pro transformaci buněk a vývoj nádoru.

Prognóza závisí jednak na biologických vlastnostech nádoru, na jeho velikosti, a jednak na včasném rozpoznání a účinnosti zákroku (Chmel a kol., 1981).

Solární keratózy jsou potenciální kožní nádory, které vznikají následkem chronického vystavení UV záření. Část z nich může prodělat transformaci na karcinom skvamózních buněk, proto je důležitá prevence a terapie těchto prekancerózních lézí (Wyatt a kol., 2001). Léčebné způsoby zahrnují kromě lékové terapie pomocí *retinoidů* (tretinoinu a isotretinoinu) a *5-fluorouracilu* také destrukci léze kryoterapií, elektrovysušením a chemickými peelingovými prostředky (Odom, 1998). Využívá se rovněž fotodynamická terapie (Wyatt a kol., 2001).

5.11 Kopřivka (urtikárie)

Viktorinová, 2001

Kopřivka je monomorfním exantémem charakterizovaným pomfů, což jsou prchavé, ploché, polotuhé, svědící pupeny, a nezářlivým otokem kůže nebo sliznic, angioedémem. Podstatou pomfů je edém papilární a retikulární vrstvy koría vyvolaný dilatací a zvýšenou permeabilitou kožních postpapilárních venul, která vede k průniku plazmy do dermis. Vazodilatace a zvýšená permeabilita v hlubších vrstvách koría a podkoží se projeví angioedémem. K tomu dochází zejména v místech s řídkou podkožní tkání, na víčkách, na rtech, v oblasti genitálu, a také na sliznicích. Vazodilatace a zvýšená permeabilita kožních cév je vyvolána vazoaktivními látkami - mediátory. Nezbytnou podmínkou jejich účinku jsou volné receptory cílových buněk.

V patogenezi kopřivky hrají klíčovou roli mastocyty, nacházející se v blízkosti kožních cév a adnex. Mohou být aktivovány buď imunologickým mechanismem, tj. IgE protilátkami vázanými na receptory mastocytů a bazofilů, nebo častěji na IgE nezávisle. Neimunologickými mechanismy působí velký počet fyzikálních podnětů, toxinů, chemických látek, potravin (jahody, mořské ryby) i léků (penicilin, kyselina acetylosalicylová) a v podstatě jakákoliv reakce při níž dochází k aktivaci komplementové kaskády. Látky uvolňující histamin neimunologickými mechanismy se nazývají histaminoliberátory. Po aktivaci patogenetickými mechanismy se z mastocytů uvolňují mediátory, zejména histamin, které jsou zodpovědné za anafylaktickou a zánětlivou reakci.



Obr. 11. Pomfy s erytémem v okolí
Převzato z Viktorinová, 2001

Občas může vyvolat kopřivku epikutánní kontakt s látkou, podle toho se nazývá kontaktní kopřivka. Příčinou této formy urtikárie jsou chemikálie jako například kyselina benzoová, mentol, chlorid kobaltitý, butylhydroxyanisol a butylhydroxytoluen (Rice a Cohen, 1996). Nověji je kontaktní kopřivka a úmrtí ze systémové alergie spojována také s expozicí latexovým gumám (Gold a kol., 1991). Ty obsahují nedostatečně charakterizovaný ve vodě rozpustný protein, který je schopný vyvolat alergickou reakci typu I. Pouhý kontakt s gumovými produkty, jako jsou rukavice, může způsobit difúzně rozšířenou vyrážku, astma, anafylaxi a v nejhorším případě i smrt (Rice a Cohen, 1996).

Systémová terapie

Léčba spočívá jednak v odstranění vyvolávajících příčin, jednak v mírnění symptomů. Základním lékem jsou *antihistaminika*, které zabraňují výsevu kopřivky. Pokud nevykazují dostatečný účinek je možností kombinovaná léčba antihistaminiky 1. a 2. generace, nebo kombinace antihistaminika s *ketotifenem*, *antidepresivy* nebo *anxiolytiky*. Dále se využívá protizánětlivého účinku systémové terapie *kortikosteroidy*.

Lokální terapie

Zevní léčba je pouze symptomatická, je vhodná u akutních, zejména kontaktních kopřivek, protože urychlí odeznění kožní reakce, např. reakce na hmyz. K aplikaci se užívají *tekuté pudry s obsahem mentolu*, lokální antihistaminika *dimetinden* a *difenyhydramin*, středně účinná kortikosteroidní externa ve formě gelu nebo lotia, např. *triamcinolon* nebo *fluocinolon*.

6 INDIFERENTNÍ VEHIKULA (ZÁKLADY) A EMOLIENCIA

Kompendium InfoPharm

Indiferentní vehikula (nazývaná též masťové nebo krémové základy) jsou velmi důležitou komponentou lokálních lékových forem. Jak již bylo uvedeno výše, mohou významně ovlivňovat celkový farmakoterapeutický efekt a mají také významný vliv na lokální toleranci do nich inkorporovaného léčiva. Řada z nich totiž obsahuje různé konzervační látky (obvykle ze skupiny parabenů), které mohou být příčinou alergických kožních reakcí či dalších nežádoucích účinků.

Emoliencia mají některé vlastnosti výše uvedené skupiny, vedle toho však zklidňují, vyhlazují a hydratují pokožku. Mohou též obsahovat některé účinné látky (např. ureu).

6.1 Masťové a krémové základy obsahující především látky minerálního původu

Nejdůležitějšími zástupci látek minerálního původu používanými k výrobě nebo přípravě lokálních lékových forem jsou *vazelíny*, *paraffinum liquidum*, *paraffinum solidum*. Jsou stálé, ale neprodyšné. Zabraňují perspiraci, a tím umožňují některým léčivům, do nich vpraveným, pronikat více do hloubky. Nevážou vodu, nesnadno se smývají. Přidáním emulgátorů (cetylalkohol, stearylalkohol, cholesterol) z nich však vznikají základy pro přípravu magistraliter. V poslední době se stále častěji používají synteticky připravované komponenty (silikonové oleje, polyethylenglykol).

Bezvodé masťové základy (Synderman CH) mohou po naředění vodou tvořit emulze typu v/o nebo o/v dle obsažených emulgátorů. Indiferentní bezvodé masťové základy se k přímé aplikaci prakticky nepoužívají. Lze do nich snadno inkorporovat vodu v poměru 1:1 až 1:2. Jsou kompatibilní s většinou léčiv.

Masťové nebo krémové základy typu olej ve vodě (Ambiderman) jsou velmi dobře smývatelné vodou. Hodí se pro magistraliter přípravu léčiv, která mají být aplikována do kštice a intertriginózních míst. Nelze je mísit s kyselinou salicylovou (riziko okamžitého oddělení obou fází), též přidání dalších léčiv kyselé povahy vede obvykle k nestabilitě emulze. Lze je kombinovat s dehty (po přidání emulgátorů), neutrálními atb a chemoterapeutiky a řadou indiferentních nebo bazických látek.

Masťové nebo krémové základy typu voda v oleji (Cutilan) nejsou smývatelné vodou (obvykle ani po naředění vodou v poměru 1:1 nebo i vyšším). Jsou vhodné k magistraliter přípravě většiny dermatologických extern. Lze je obvykle dobře kombinovat s léčivy kyselé i bazické povahy. Jsou stabilnější než masťové či krémové základy typu o/v.

vaselinum album (bílá vazelína)

vaselinum flavum (žlutá vazelína)

Charakteristika: po lokální aplikaci jsou biologicky indiferentní a používají se především jako základní komponenta do masťových základů; působí pouze lokálně a nepronikají do hlubších vrstev epidermis.

Indikace: farmaceutické suroviny k přípravě magistraliter.

Kontraindikace: akutní kožní onemocnění nejasné etiologie, aplikace na pustulózní projevy, na poraněnou kůži či infikované plochy.

Nežádoucí účinky: přechodné podráždění v místě aplikace.

6.2 Mast'ové a krémové základy obsahující mastné kyseliny a tuky živočišného či rostlinného původu

Nejdůležitějšími zástupci látek živočišného a rostlinného původu používanými k výrobě nebo přípravě lokálních lékových forem jsou **tuky** (většinou triacylglyceroly), které se dobře vstřebávají a jsou svým chemickým složením bližší lidskému mazu. Příkladem je *adepts suillus*, *adepts lanae*, *cetaceum*, *cera alba*, *cera flava*. Některé tuky (tuk z ovčí vlny a vorvaňovina) obsahují přirozené emulgátory, a lze je proto mísit s vodou. Významné jsou též rostlinné **oleje** (*helianthi oleum*, *lini ol.*, *amygdalae ol.*, *ricini ol.*). Nevýhodou tuků i olejů je žluknutí při dlouhodobějším skladování. K jejich výhodám patří chladivý účinek.

Bezvodé mast'ové základy (Ung. simplex) nelze mísit s vodou, lze však do nich inkorporovat léčiva kyselé i zásadité povahy. Jsou kompatibilní s většinou LČ (léčiv).

Mast'ové nebo krémové základy typu olej ve vodě (Cremor stearini) jsou velmi dobře smývateľné vodou. Nelze je mísit s kyselinou salicylovou (riziko okamžitého oddělení obou fází), též přidání dalších léčiv kyselé povahy vede obvykle k nestabilitě emulze.

Mast'ové nebo krémové základy typu voda v oleji (Cremor leniens) nejsou smývateľné vodou. Působí chladivě.

Společné pro všechny:

Indikace: farmaceutická surovina k přípravě magistraliter.

Kontraindikace: přecitlivělost, akutní kožní onemocnění nejasné etiologie, aplikace na pustulózní projevy, na poraněnou kůži či infikované plochy.

Nežádoucí účinky: pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce.

adepts lanae (*cera lanae*, tuk z ovčí vlny)

Charakteristika: působí pouze lokálně a neproniká do hlubších vrstev epidermis.

helianthi oleum (slunečnicový olej)

Charakteristika: obsahuje glyceridy kyseliny olejové, linolové a linolenové, na vzduchu se postupně rozkládá (žlukne); proniká do hlubších vrstev epidermis.

Indikace: k promaštění kůže (např. u kojenců).

stearinum

Charakteristika: směs kyseliny stearové a palmitové; působí pouze lokálně a neproniká do hlubších vrstev epidermis.

adepts suillus (vepřové sádlo)

Charakteristika: na vzduchu se postupně rozkládá (žlukne), může být stabilizován přísadou antioxidantů, např. propylgallatu; proniká do hlubších vrstev epidermis.

Indikace: PL (pomocné léčivo) u kožních onemocnění charakterizovaných lichenifikací či hyperkeratózními změnami v klidovém stadiu (např. xerodermie, ichtyózy, lichen simplex chronicus, psoriázy, atopické dermatitidy).

6.3 Pasty a tekuté pudry

Pasty mají hydrofobní charakter, tuhou nebo polotuhou konzistenci a poměrně obtížně se roztírají. Působením tepla měknou. Nejdůležitější komponentou je oxid zinečnatý s mírným adstringentním a protizánětlivým účinkem.

Tekuté pudry mají hydrofilní charakter, jsou velmi snadno roztíratelné a před aplikací je nezbytná jejich homogenizace protřepáním. Obsahují jemné prachové částice LČ (obvykle oxid zinečnatý, méně často oxid titaničitý, uhličitán vápenatý) suspendované ve směsi vody a glycerolu, případně propylenglykolu. Pro zvýšení stability se do nich přidávají různé látky zvyšující viskozitu (např. *bentonit* nebo *Aerosil*).

zinci oxidum (oxid zinečnatý)

Charakteristika: dobře kryje, poněkud hůře ulpívá na kůži; působí chladivě, slabě adstringentně a protizánětlivě a mírně antisepticky; účinně chrání před účinky slunečního záření; po aplikaci na intaktní kůži se nevstřebává.

Indikace: pasty: doplněk terapie virových nebo bakteriálních kožních infekcí, jako farmaceutická surovina k přípravě magistraliter; tekuté pudry: doplněk terapie akutních dermatitid, paravirových exantémů, kopřivky či svědění, jako farmaceutická surovina k přípravě magistraliter.

Kontraindikace: akutní kožní onemocnění nejasné etiologie.

Nežádoucí účinky: přechodné podráždění v místě aplikace.

6.4 Emoliencia

Emoliencia (změkčovadla) zklidňují, vyhlazují a hydratují kůži. Jejich aplikace je vhodná v případech, kdy je kůže suchá (poruchy rohování, zejména ichtyóza). Protože je jejich účinek krátkodobý, je třeba je aplikovat častěji, a to i po zlepšení stavu. Složením jednodušší přípravky (např. hydratační krém) jsou mnohdy účinnější než složitá externa. Některé komponenty emoliencií mohou vést k alergickým kožním reakcím nebo k podráždění (hlavně lanolin a konzervační látky), což je třeba zohlednit zejména při léčbě atopiků nebo ekzematiků! Účinnost emoliencií zvyšují kafr či menthol s antipruriginózními účinky, oxid zinečnatý, oxid titaničitý s adstringentními účinky. K zahuštění se přidávají mastek nebo kaolin. Močovina má hydratační účinky a zvyšuje pronikání některých LČ (např. kortikosteroidů) do hlubších vrstev epidermis.

Společné pro všechny

(paraffinum liquidum/perliquidum, vas. album, sojae/amygdalae oleum, urea):

Indikace: PL u kožních onemocnění charakterizovaných lichenifikací či hyperkeratózními změnami v klidovém stadiu (např. xerodermie, ichtyózy, lichen simplex chronicus, psoriázy, atopické dermatitidy).

Kontraindikace: akutní kožní onemocnění nejasné etiologie, aplikace na pustulózní projevy, na poraněnou kůži či infikované plochy.

Nežádoucí účinky: vzácně přechodné podráždění v místě aplikace.

vaselinum album (bílá vazelína)

Indikace: doplněk intermitentní terapie lokálními kortikosteroidy.

paraffinum liquidum (tekutý parafin, parafinový olej)
paraffinum perliquidum (lehký tekutý parafin)

Charakteristika: přírodní minerální oleje získávané destilací ropy; působí pouze lokálně a nepronikají do hlubších vrstev epidermis.

Indikace: krémy jako doplněk intermitentní terapie lokálními kortikosteroidy.

sojae oleum (sójový olej)

Charakteristika: získaný lisováním semen sóji, obsahuje glyceridy kys. (kyseliny) olejové, linolové, linolenové, palmitové a stearové; vstřebává se kůží a proniká do hlubších vrstev epidermis.

Indikace: PL u seboroické dermatitidy kojenců a malých dětí, plenková dermatitida.

amygdalae oleum (mandlový olej)

Charakteristika: získaný lisováním semen mandloní, obsahuje především glyceridy kys. olejové, linolové, palmitové a myristové; vstřebává se kůží a proniká do hlubších vrstev epidermis.

Indikace: doplněk intermitentní terapie lokálními kortikosteroidy.

urea (močovina)

Charakteristika: fyziologická součást potu a přirozený hydratační faktor rohové vrstvy epidermis; ovlivňuje vazbu vody na intracelulární proteiny, a tím zvyšuje hydratační efekt krémů a penetraci ostatních přidávaných léčiv; v koncentraci 20-60 % působí keratolyticky.

Indikace: doplněk intermitentní terapie lokálními kortikosteroidy.

jecoris aselli oleum (rybí olej)

Charakteristika: olej získávaný lisováním z jater tresky, obsahuje především glyceridy nenasycených mastných kyselin a vitamin A a D; vstřebává se kůží a proniká do hlubších vrstev epidermis; vitaminy A a D se vstřebávají pouze při porušené integritě kůže.

Indikace: PL u opruzenin, odřenin, lehkých popálenin, radiodermatitidy, u fisur, bércových vředů či dekubitů, plenková dermatitida.

acidum linoleicum (kyselina linolová)

Charakteristika: esenciální nenasycená mastná kyselina obsahující dvě dvojně vazby; vstřebává se kůží a proniká do hlubších vrstev epidermis.

Indikace: profylaxe profesionálního poškození kůže nebo poškození kůže při radioterapii, doplněk intermitentní terapie lokálními kortikosteroidy.

7 LÉČIVA UŽÍVANÁ V TERAPII KOŽNÍCH CHOROB

Většina látek používaných v dermatologii má čistě symptomatické působení. Často se proto používají stejné látky u různých kožních chorob (Hynie, 1999).

7.1 Antiseptika a dezinficiencia

Kompendum InfoPharm

Antiseptika jsou léčiva zneškodňující patogenní mikroorganismy v prostředí živých tkání, na ranách, sliznicích a kůži. Musí se používat v takových koncentracích, aby nepoškozovala živé tkáně. Mnohá z nich slouží též k dezinfekci neživých předmětů.

Dezinficiencia jsou látky ničící nebo zneškodňující patogenní mikroorganismy na neživých předmětech, ve vnějším prostředí (ve vodě či vzduchu) a v infekčním materiálu.

Antiseptika a dezinficiencia mají obvykle výrazné antibakteriální účinky. Na rozdíl od atb a chemoterapeutik, která působí jen na určité druhy mikroorganismů, působí dezinficiencia a antiseptika nespecificky a většinou se vyznačují velmi širokým spektrem účinku.

7.1.1 Slabé kyseliny a zásady

Slabé kyseliny a zásady způsobují poškození mikroorganismů změnou pH prostředí a případně i ovlivněním některých enzymových reakcí. Do této skupiny léčiv se řadí stále používaná kyselina boritá a kyselina salicylová. Ze slabých zásad se v dermatologii jako antiseptika využívají v magistraliter přípravcích tetraboritan sodný (*natrii tetraboras*) a hydrogenuhličitan sodný (*natrii hydrogenocarbonas*).

Společné pro všechny:

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na rozsáhlé nebo poraněné plochy, na sliznice či do jejich bezprostředního okolí, aplikace dětem mladším 10 let.

acidum boricum (kyselina boritá)

Charakteristika: má nedostatečně doložený antiseptický, protizánětlivý a keratoplastický účinek; po aplikaci na intaktní kůži se vstřebává až 6 % dávky, vstřebažené množství se výrazně zvyšuje po aplikaci na rozsáhlejší plochy nebo na poraněnou kůži.

Indikace: roztok: stavy doprovázené podrážděním kůže; masť: ošetření povrchových poranění či nezávažných popálenin doprovázených rizikem vzniku infekce, PL u bércových vředů.

Nežádoucí účinky: přechodné podráždění v místě aplikace; po aplikaci na rozsáhlejší nebo poraněné plochy možnost systémové toxicity (zvracení, průjem, dezorientace, epileptické paroxysmy, nefrotoxicita, hepatotoxicita).

acidum salicylicum (kyselina salicylová)

Charakteristika: má mírné antiseptické a antihidrotické účinky, je inhibitorem syntézy PG a působí protizánětlivě; v koncentracích do 2-5 % působí spíše keratoplasticky, ve vyšších koncentracích působí keratolyticky, vysoké koncentrace (40-60 %) mají až keratokaustický účinek a používají se k odstraňování kuřích ok a bradavic; po aplikaci na intaktní kůži se vstřebává 9-25 % dávky.

Indikace: změkčení zrohovatělé kůže a krust, k odloučení šupin, zvýšení penetrace některých LČ (především kortikosteroidů a dehtů) do hlubších vrstev epidermis; odstranění kuřích ok nebo bradavic.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace; méně často kožní ulcerace nebo eroze; po aplikaci na rozsáhlejší nebo poraněné plochy možnost systémové toxicity (zmatenost, závratě, bolesti hlavy, zrychlený dech, tinnitus).

7.1.2 Oxidační léčiva

Ze skupiny oxidačních léčiv se jako antiseptika využívají peroxid vodíku (*hydrogenii peroxidum*) a manganistan draselný (*kalii permanganas*). Tato LČ ničí mikroorganismy oxidací proteinů nebo inaktivací enzymů, vyvolanou uvolňováním elementárního kyslíku. Shodný MÚ (mechanismus účinku) má i kys. peroctová (*ac. peraceticum*), která se však používá pouze k dezinfekci ploch a některých přístrojů.

Peroxid vodíku (obvykle v 3% koncentraci) a manganistan draselný (jako slabě růžový roztok) se používají ve formě roztoků k aplikaci na kůži. Nejsou vhodné k výplachům tělesných dutin. Snižují účinnost lokálně aplikovaných atb.

Do skupiny oxidačních léčiv patří též antiseptika a dezinficiencia ze skupiny halogenů (jód) a sloučenin uvolňujících halogen, např. jodovaný povidon (*povidonum iodinum*), chloramin T (*tosylchloramidum natricum*).

Společné pro peroxid vodíku a manganistan draselný:

Nežádoucí účinky: pálení v místě aplikace; po aplikaci koncentrovaných roztoků riziko poleptání.

hydrogenii peroxidum (peroxid vodíku)

Charakteristika: v koncentrovaném vodném roztoku (30 %) má velmi silné oxidační, bělící a žíravé účinky, bez přítomnosti stabilizátoru je za pokojové teploty nestabilní; používá se obvykle v 3%, případně i 6% koncentraci; při kontaktu s kůží se vlivem katalázy uvolňuje elementární kyslík s výraznými oxidačními, baktericidními a antifungálními účinky.

Indikace: ošetření povrchových poranění doprovázených rizikem vzniku infekce, některé hyperpigmentace; indikace v ORL.

kalii permanganas (manganistan draselný, hypermangan)

Charakteristika: má antiseptické a antihidrotické účinky.

Indikace: ošetření povrchových poranění doprovázených rizikem vzniku infekce, sekundárně infikovaná poranění nebo chronické léze (např. bércové vředy či dekubity), nadměrné pocení nohou.

Společné pro jódopovidon a jód:

Kontraindikace: přecitlivělost na jód, aplikace na rozsáhlejší plochy; opatrnost u poruchy funkce štítné žlázy, těžké poruchy funkce ledvin, při aplikaci dětem mladším 6 měsíců, v graviditě a laktaci.

Nežádoucí účinky: pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace; alergické kožní reakce; po aplikaci na rozsáhlejší plochy možnost vstřebání a systémové toxicity (horečka, průjem, metabolická acidóza, hypernatrémie, poruchy funkce ledvin, jater nebo štítné žlázy).

iodum (jód)

Charakteristika: výrazný antiseptický, antifungální a protivirový účinek.

Indikace: zajištění antiseptiky před aplikací injekce či katétru.

povidonum iodinum (jodovaný povidon, jódpolyvidon)

Charakteristika: LČ ze skupiny jodoformů, komplex jódu s polyvinylpyrrolidonem; představuje jódové depot, z něhož se protrahovaně uvolňuje volný jód; přípravky, které obsahují jód navázaný na organický nosič, se oproti prostým roztokům jódu vyznačují lepší lokální tolerancí.

Indikace: ošetření povrchových poranění či popálenin doprovázených rizikem vzniku infekce, sekundárně infikovaná poranění nebo chronické léze (např. bércové vředy či dekuřiny); roztok nebo sprej navíc hygienické či chirurgické mytí rukou, zajištění antiseptiky před aplikací injekce či katétru, zajištění antiseptiky operačního pole.

7.1.3 Sloučeniny těžkých kovů

Sloučeniny těžkých kovů koagulují bílkoviny mikroorganismů. K terapeutickým účelům se, i když bývá některými autory považován za obsolentní, stále používá amidochlorid rtuťnatý (*hydrargyri amidochloridum*). Jeho výhodou je, že nebarví kůži ani prádlo, nelze ho však aplikovat na plochy větší než je jedna čtvrtina tělesného povrchu. Z dalších sloučenin těžkých kovů se využívají sloučeniny stříbra, dusičnan stříbrný (*argenti nitras*) nebo targesin (*argenti diacetyltannas albuminatus*), který se používá k magistraliter přípravě oftalmologik.

hydrargyri amidochloridum

(amidochlorid rtuťnatý, hydrargyrum amidochloratum)

Charakteristika: působí bakteriostaticky a fungistaticky na vegetativní formy mikroorganismů s výjimkou mykobakterií, nepůsobí na spóry; po aplikaci na intaktní kůži se částečně vstřebává.

Indikace: PL u seboroické dermatitidy, u psoriázy ve křtici.

Kontraindikace: přecitlivělost na rtuť, aplikace na rozsáhlejší nebo poraněné plochy, na sliznici či do jejich bezprostředního okolí, aplikace dětem mladším 10 let.

Nežádoucí účinky: pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace; alergické kožní reakce; po aplikaci na rozsáhlejší nebo poraněné plochy možnost systémové toxicity (nauzea, zvracení, bolesti hlavy, závratě, podrážděnost).

7.1.4 Alkoholy a aldehydy

Ethanol ve vyšších koncentracích a roztok formaldehydu (*formaldehydi solutio*) způsobují koagulaci bílkovin mikroorganismů.

Podobný účinek jako ethanol má propylalkohol (*alcohol propylicus*) a isopropylalkohol (*alcohol isopropylicus*). V řadě přípravků jsou alkoholy vzájemně kombinovány, nebo přípravky zároveň obsahují *chlorhexidin* či *fenoly*.

Formaldehyd ve formě roztoku i par ničí bakterie (pomaleji i acidorezistentní tyčinky), mikroskopické houby a (lipofilní) viry. Při delší expozici působí i na spóry. Nezřídka kůže dráždí a dokonce senzibilizuje. Vzhledem ke značné toxicitě se využívá pouze jako dezinficiens a jen výjimečně je součástí antiseptik používaných v otorinolaryngologii nebo se využívá jeho antihidrotického účinku.

ethanolum (ethylalkohol)

Charakteristika: bezbarvá tekutina s antiseptickým, dezinfekčním a dehydratačním účinkem; po perorálním podání se úplně vstřebává (20 % v žaludku a 80 % v tenkém střevě), částečně se vstřebává i po aplikaci na intaktní kůži.

Indikace: hygienické či chirurgické mytí rukou.

Nežádoucí účinky: pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace; alergické kožní reakce.

7.1.5 Fenoly

Fenol a jeho deriváty působí jako protoplazmatické jedy. Vedle samotného *fenolu* se v dermatologii používá *resorcinol*, *triclosan* nebo *hexachlorophen*.

Společné pro všechny:

Kontraindikace: precitlivělost, aplikace na rozsáhlejší nebo poraněné plochy, na sliznice či do jejich bezprostředního okolí, aplikace dětem do 10 let, gravidita, laktace.

phenolum (fenol)

Charakteristika: v koncentrovaném vodném roztoku silná žravina; v nízkých koncentracích v roztoku působí antisepticky a antifungálně.

Indikace: PL u dermatomykóz, jako dezinficiens chirurgických nástrojů.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění, zarudnutí nebo pocit píchání v místě aplikace.

triclosanum

hexachlorophenum

Charakteristika: chlorované deriváty fenolu s bakteriostatickým až baktericidním účinkem, s relativně širokým antibakteriálním spektrem; slabě působí též na dermatofyty a kvasinky.

Indikace: *acne vulgaris*, (hexachlorofen se v současné době používá jen výjimečně z důvodu své kumulativní toxicity).

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace, pocit napětí kůže; vzácně alergické kožní reakce.

7.1.6 Organická barviva

Patří sem:

- akridinová barviva: rivanol (*ethacridini lactas*) a *acriflavini chloridum*, která působí již ve velmi nízkých koncentracích a jejichž účinek není rušen přítomností bílkovin,
- trifenylmethanová barviva: genciánová violet' (*methylrosanilini chloridum*) a brilantová zeleň (*viride nitens*).

Mají bakteriostatický a fungistatický účinek. Zvláštní postavení díky svému antiseptickému, protizánětlivému a adstringentnímu účinku mají azuleny. Do této skupiny patří též chlorofyl (*chlorophyllum*) a bazický *fuchsin*.

methylrosanilini chloridum

(genciánová neboli methylová violet', methylviolet')

Charakteristika: má mírný antiseptický a antifungální účinek.

Indikace: ošetření povrchových poranění doprovázených rizikem vzniku infekce, vysoušení mokvajících ploch; indikace v otorinolaryngologii.

Kontraindikace: přecitlivělost na trifenylmethanová barviva.

Nežádoucí účinky: pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace; vzácně kontaktní dermatitida, alergické kožní reakce; velmi vzácně nekrózy v místě aplikace koncentrovanějších roztoků.

ethacridini lactas (rivanol)

Charakteristika: má mírný antiseptický a antifungální účinek.

Indikace: ošetření povrchových poranění či nezávažných popálenin doprovázených rizikem vzniku infekce, sekundárně infikovaná poranění nebo chronické léze (např. bércové vředy či dekubity); indikace v otorinolaryngologii.

Kontraindikace: přecitlivělost na akridinová barviva, aplikace dětem mladším 3 měsíců.

Nežádoucí účinky: pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce, fotosenzitivita.

7.1.7 Mýdla, kvarterní amoniové soli a chlorhexidin

Mezi mýdla patří např. sodné mýdlo (*sapo medicinalis*), draselné mýdlo (*sapo kalinus*), mýdlový líh (*spiritus saponatus*), líh s draselným mýdlem (*spiritus saponis kalini*) působící jako smáčedla snížením povrchového napětí, pěněním a emulgováním. Z dalších detergentních látek mají antiseptický a dezinfekční účinek kvarterní amoniové soli (invertní mýdla), např. bromid benzododecinia (*benzododecinii bromidum*) a bromid karbetopendecinia (*carbethopendecinii bromidum*).

Chlorhexidin je biguanidový derivát se širokým antibakteriálním spektrem působící i na sporulující mikroorganismy, kvasinky a některé další mikromycety. Používá se jako antiseptikum k chirurgickému mytí rukou nebo k dezinfekci nábytku, ploch a sanitárních zařízení.

benzododecinii bromidum

(bromid benzododecinia, benzododecinium bromatum)

carbethopendecinii bromidum

(bromid karbetopendecinia, carbethopendecinium bromatum)

Charakteristika: jejich účinek je vcelku spolehlivý na G+ mikroorganismy, hůře působí na G- mikroorganismy, nepůsobí na viry a *Mycobacterium tuberculosis*.

Indikace: ošetření povrchových poranění či popálenin doprovázených rizikem vzniku infekce, hygienické mytí rukou, zajištění antiseptiky před aplikací injekce či katétru, zajištění antiseptiky operačního pole.

Kontraindikace: přecitlivělost.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace; vzácně kontaktní dermatitida, alergické kožní reakce.

sapo kalinus (draselné mýdlo)

Charakteristika: draselné soli vyšších mastných kyselin z lněného oleje; v roztoku působí detergentně, mají alkalickou reakci; v roztoku ethanolu se používá jako vehikulum pro rozpuštění některých LČ (resorcinol, pix lithanthracis, tinctura carbonis detergens).

Indikace: PL u seboroické dermatitidy ve kštici.

KI, NÚ: viz benzododecinii bromidum

chlorhexidini digluconas

Charakteristika: biguanidové antiseptikum se širokým antibakteriálním spektrem působící i na některé kvasinky a další mikromycety; účinný je též na některé lipofilní viry.

Indikace: hygienické či chirurgické mytí rukou, zajištění antiseptiky operačního pole, ošetření povrchových poranění či ran doprovázených rizikem vzniku infekce.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace nedostatečně zředěných roztoků na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí.

NÚ: viz benzododecinii bromidum

7.2 Antibakteriální léčiva

Kompendium InfoPharm

Antibakteriální léčiva působí na citlivé mikroorganismy bakteriostaticky nebo baktericidně. Délka systémové terapie antibiotiky nebo chemoterapeutiky se pohybuje od 5 do 10 dnů, výjimečně i déle. Perorálně lze při terapii akné podávat například *doxycyclin* nebo *minocyclin* i po dobu několika měsíců. Délka terapie lokálními lékovými formami antibiotik a chemoterapeutik obvykle nepřesahuje 10 dnů, jen výjimečně se aplikují lokální lékové formy antibiotik i po dobu delší (např. při terapii *acne vulgaris*).

Způsob aplikace. Lokální lékové formy atb a chemoterapeutik se obvykle aplikují na ložiska zbarvená krust a buněčného detritu. Před každou aplikací je vhodné chorobnou plochu lokalizovanou na trupu nebo končetinách očistit koupelí ve slabě růžovém roztoku manganistanu draselného nebo 3% roztoku peroxidu vodíku s následným opláchnutím vodou.

7.2.1 Antibiotika

Systémová terapie atb je indikována u hlubokých kožních a podkožních procesů, zejména s celkovými příznaky, nebo u závažnějších infekcí postihujících rozsáhlejší povrch těla. Při terapii infekčních chorob kůže se podávají perorálně acidostabilní penicilinová atb (např. phenoxymethylpenicillin) nebo aminopenicilinová atb (např. amoxicillin nebo v případě infekcí vyvolaných mikroorganismy produkujícími betalaktamázy co-amoxicillin). Alternativně lze použít cefalosporinová atb I. generace (např. cefalexin nebo cefadroxil). Při přecitlivělosti na betalaktamová atb lze podat tetracyklinová atb (nejlépe doxycyclin), případně makrolidová atb (např. erythromycin nebo roxithromycin). Výjimečně se při terapii infekcí kůže používají jiná atb, a to v případě necitlivosti etiologického agens vůči výše uvedeným léčivům. Injekčně se aplikují penicilinová atb s prodlouženým účinkem (obvykle procain benzylpenicillin), cefalosporinová atb I. generace (např. cefazolin) a jen ve výjimečných případech jiná atb.

Lokální terapie se používá u méně závažných infekcí kůže lokalizovaných v epidermis. Terapeutický efekt lokálně aplikovaných atb je ovlivňován (více než u jiných lokálních léčiv) četnými faktory. Limitujícím faktorem terapie může být použití atb bez předchozího laboratorního ověření citlivosti, riziko vzniku rezistence a u některých z nich pak vysoká senzibilizační schopnost. Po lokální aplikaci bacitracinu a neomycinu do ran jsou popisovány i anafylaktické reakce. Z důvodu rizika vzniku rezistence a vzhledem k možnosti lokální senzibilizace je nezbytné preferovat v lokální terapii atb, která pokud možno nejsou používána při terapii celkové.

mupirocinum

Charakteristika: baktericidní atb s relativně širokým antibakteriálním spektrem zahrnujícím G⁺ (včetně kmenů *Staphylococcus aureus* rezistentních na oxacillin) a G⁻ mikroorganismy. MÚ je inhibice proteosyntézy vazbou izoleucyl-tRNA-syntetázy (Fadrhoncová, 1990).

Farmakokinetika: je účinný při lokální aplikaci. Po systémovém podání se ale metabolizuje na antibioticky neúčinný derivát (Fadrhoncová, 1990).

Indikace: terapie akutních nebo subakutních kožních infekcí či sekundárně infikovaných kožní lézí s rozsahem menším než 100 cm² (např. impetigo, folikulitida, sekundárně infikované popáleniny nebo vředy); profylaxe bakteriální kontaminace

malých ran, incizí a jiných nekontaminovaných lézí; indikace v otorinolaryngologii.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace, suchost kůže; vzácně alergické kožní reakce; riziko vzniku superinfekce.

acidum fusidicum (kyselina fusidová)

Charakteristika: má bakteriostatický účinek, ve vyšších koncentracích až baktericidní, má relativně úzké antibakteriální spektrum zahrnující pouze G+ mikroorganismy (především stafylokoky a streptokoky). MÚ je inhibice proteosyntézy bakterií (Lincová a kol., 2002).

Farmakokinetika: po perorálním podání se vstřebává z více než 90% a dává se mu přednost před podáním nitrožilním (Lincová a kol., 2002). Po lokální aplikaci dobře proniká i neporušenou kůží a dosahuje v epidermis velmi vysokých koncentrací. Po podání do spojivkového vaku dobře proniká do komorové vody.

Indikace: terapie akutních nebo subakutních kožních infekcí či sekundárně infikovaných kožní lézí (např. impetigo, folikulitida), acne vulgaris (především papulopustulózní formy).

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na sliznice a do jejich bezprostředního okolí.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce; riziko vzniku superinfekce.

neomycinum/bacitracinum zincicum

Charakteristika: kombinace baktericidních atb, která má široké antibakteriální spektrum; bacitracin patří mezi polypeptidová atb, jeho MÚ spočívá v inhibici syntézy bakteriální buněčné stěny (Lincová a kol., 2002), působí na G+ mikroorganismy včetně stafylokoků a na G- koky; aminoglykosidové atb neomycin působí především na G- mikroorganismy, MÚ je inhibice proteosyntézy vazbou na receptor 30S podjednotky ribozomu (Lincová a kol., 2002), ve srovnání s ostatními atb vede častěji ke vzniku alergických kožních reakcí.

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se prakticky nevstřebávají.

Indikace: terapie akutních nebo subakutních kožních infekcí či sekundárně infikovaných kožní lézí (např. impetigo, folikulitida, intertrigo, sekundárně infikované dekubity nebo dermatózy); profylakticky k zabránění bakteriální kontaminaci malých ran, incizí a jiných nekontaminovaných lézí.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na rozsáhlejší mokvajících nebo poraněné plochy, na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí (s výjimkou roztoku).

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace, kontaktní dermatitida; riziko senzibilizace (na neomycin), riziko vzniku superinfekce.

clindamycinum

Charakteristika: linkosamidové bakteriostatické atb s relativně úzkým antibakteriálním spektrem zahrnujícím především G+ a anaerobní mikroorganismy; MÚ spočívá v inhibici proteosyntézy vazbou na 50S podjednotku ribozomu (Lincová a kol., 2002, po aplikaci na intaktní kůži se vstřebává 1,7 % dávky; účinek nastupuje obvykle během prvních 6 týdnů aplikace (u některých pacientů až za 8-12 týdnů).

Indikace: acne vulgaris (především papulopustulózní formy).

Kontraindikace: přecitlivělost na clindamycin, aplikace na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí, aplikace dětem mladším 12 let.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace, suchost kůže; méně často zvýšení mazotoku, kontaktní dermatitida, alergické kožní reakce; riziko vzniku superinfekce nebo pseudomembranózní kolitidy.

erythromycinum

Charakteristika: makrolidové bakteriostatické atb s úzkým antibakteriálním spektrem zahrnujícím především G+ a některé anaerobní mikroorganismy; MÚ spočívá v inhibici proteosyntézy vazbou na 50S podjednotku ribozomu (Lincová a kol., 2002), účinek nastupuje obvykle během prvních 4 týdnů aplikace.

I, KI: viz clindamycin

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace, suchost kůže; riziko vzniku superinfekce.

7.2.2 Chemoterapeutika

Ve srovnání s antibiotiky se systémová léčba chemoterapeutiky v dermatovenerologii používá v menší míře. K terapii infekcí kůže vyvolaných *Nocardia asteroides* jsou indikovány sulfonamidy nebo *co-trimoxazol* (kombinace *trimethoprimu* a *sulfamethoxazolu*). Chinolony III. generace slouží jako alternativní léčiva k terapii těžkých infekcí kůže v případě neúčinnosti atb. Nitroimidazolová chemoterapeutika (*metronidazol* a *ornidazol*) se používají k terapii acne rosacea.

K lokální terapii se ze skupiny chemoterapeutik používají především sulfonamidy, které působí na G+ a G- bakterie, nokardie, aktinomycety i chlamydie. K terapii smíšených bakteriálních a mykotických kožních infekcí se používá *cloroxin* a *clioquinol*, který má podobné účinky jako cloroxin. Lokálně aplikovaná chemoterapeutika se uplatňují při terapii bakteriálních infekcí kůže, ulcerací s bakteriální příměsí. Lokální aplikaci je vhodné omezit na krátkou dobu (obvykle 5-10 dnů) z důvodu relativně vysoké resorpční toxicity a senzibilizační potence. Zvláštní postavení v této skupině léčiv má *metronidazol*, jehož délka terapie je výrazně delší, 2 měsíce i více.

sulfathiazolum

Charakteristika: sulfonamidové bakteriostatické chemoterapeutikum s relativně širokým antibakteriálním spektrem zahrnujícím především G+ mikroorganismy a některé G- tyčky; po aplikaci na intaktní kůži se vstřebává maximálně 10 % dávky.

Indikace: terapie akutních nebo subakutních kožních infekcí či sekundárně infikovaných kožních lézí (např. impetigo, furunkl, folikulitida, paronychie); profylaxe bakteriální kontaminace malých ran, incizí a jiných nekontaminovaných lézí.

Kontraindikace: přecitlivělost na sulfonamidy, aplikace na rozsáhlejší plochy, aplikace na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace, kontaktní dermatitida, alergické kožní reakce; méně často fotosenzitivita; vzácně toxická epidermální nekrolýza, exfoliativní dermatitida, symptomy systémové absorpce: nauzea, zvracení, bolesti hlavy, poruchy spánku, závratě, nefrotoxicita, útlum krvetvorby; riziko vzniku superinfekce.

sulfadiazinum argenteum

Charakteristika: stříbrná sůl bakteriostatického sulfonamidového chemoterapeutika se širokým antibakteriálním spektrem zahrnujícím především G+ mikroorganismy a některé G- mikroorganismy, působí též na kvasinky; po aplikaci na intaktní kůži se vstřebává maximálně 10 % dávky.

Indikace: terapie nebo profylaxe sekundárně infikovaných popálenin, bércových vředů či dekubitů.

Kontraindikace: přecitlivělost na sulfonamidy a soli stříbra, aplikace na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí, aplikace dětem mladším 2 měsíců; opatrnosti je třeba při aplikaci na rozsáhlejší plochy, u těžké poruchy funkce jater nebo ledvin.

NÚ: viz sulfathiazol

metronidazolum

Charakteristika: bakteriostatické chemoterapeutikum (působící na anaerobní mikroorganismy) a antiprotozoikum; jeho MÚ po lokální aplikaci není dosud zcela objasněn, může se v něm uplatňovat antioxidační efekt; po aplikaci na intaktní kůži se jen velmi málo vstřebává.

Indikace: acne rosacea, periorální dermatitida.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí, aplikace dětem (pro nedostatek zkušeností), první trimestr gravidity, laktace, v průběhu terapie je třeba se vyhnout nadměrnému pobytu na slunci nebo jiným zdrojům UV záření.

Nežádoucí účinky: pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace, suchost kůže; vzácně alergické kožní reakce, symptomy systémové absorpce: kovová chuť v ústech, nauzea.

cloroxinum (chloroxin, dichlorchinolinol)

Charakteristika: bakteriostatické chemoterapeutikum s relativně širokým antibakteriálním spektrem zahrnujícím G+ a G- mikroorganismy; působí též fungistaticky na dermatofyty, kvasinky a některé další mikromycety (např. *Aspergillus* spp.); po aplikaci na intaktní kůži se jen minimálně vstřebává.

Indikace: terapie akutních nebo subakutních kožních infekcí či sekundárně infikovaných kožních lézí (např. impetigo, folikulitida, intertrigo, kandidová balanitida nebo vulvitida); profylakticky k zabránění bakteriální kontaminaci malých ran, incizí a jiných nekontaminovaných lézí.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí, první trimestr gravidity.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace, alergické kožní reakce (zejména v intertriginózních oblastech).

7.3 Antifungální léčiva

Kompendium InfoPharm

Podle mechanismu účinku lze antifungální léčiva rozdělit na:

- specifická- zasahují na definovaném místě metabolismu mikromycet (mikroskopických hub),
- nespecifická- působí toxicky na mikromycety (denaturují bílkoviny nebo ovlivňují permeabilitu buněčné membrány).

Specifická antimykotika lze podle chemické struktury rozdělit do tří základních skupin.

- **Polyenová antimykotika**
- **Azolová antimykotika** (imidazolová a triazolová antimykotika)
- **Allylaminová antimykotika**
- tzv. ostatní antimykotika

Lokální terapie

V případě většiny dermatomykóz je dostačující lokální terapie. Protože se po určité době léčiva stávají neúčinnými, je výhodné je občas měnit. Na povrchové projevy se aplikují obvykle ve formě tinktur, u hlubokých mykóz se používají spíše masti.

Systémová terapie

Systémová terapie je v dermatovenerologii indikována u závažných nebo recidivujících mykotických infekcí kůže nebo u úporných recidivujících vaginálních mykotických infekcí. Dále se používá při terapii onychomykózy.

Výběr systémového antimykotika se řídí etiologickým agens, lokalizací a závažností infekce. Imidazolový derivát *ketokonazol* nebo účinnější triazolová antimykotika *itraconazol* a *fluconazol* působí velmi dobře na kvasinky a jejich účinek je fungistatický. Vedle terapie závažných systémových, podkožních nebo kožních mykóz se používají k léčbě sexuálně přenosných mykotických onemocnění, především vulvovaginálních mykóz, a to obvykle v kombinaci s lokální (vaginální) aplikací antimykotik, a dále k terapii onychomykóz. Allylaminový derivát *terbinafin* působí velmi dobře (fungicidně) proti dermatofytům, ve srovnání s azolovými antimykotiky poněkud méně proti kvasinkám. Používá se k terapii kožních mykóz nebo onychomykóz vyvolaných dermatofyty.

Praktické aspekty použití antimykotik

Lokální antimykotika se aplikují na postižené partie obvykle 2x denně, a to vždy s přesahem asi 2 cm do zdravé kůže. Doba léčení trvá do vymizení klinického nálezu, poté se léčba postupně vysazuje, tzn. aplikují se obden, další týden 2x týdně, poté 1x týdně (Švihovec a kol., 2000).

Předpokladem úspěšné lokální i celkové terapie antimykotiky je správné chování pacienta (nošení vzdušné obuvi, bavlněného oděvu, pravidelná dezinfekce bot, vyvážení a žehlení oděvů apod.).

7.3.1 Specifická antimykotika

7.3.1.1 Polyenová antimykotika

MÚ: inhibice tvorby buněčné membrány vazbou na ergosterol, čímž dochází ke zvýšení permeability buněčné membrány.

Spektrum působení: relativně úzké, působí především na kvasinky, mají fungistatický až fungicidní účinek.

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se nevstřebávají. Po perorálním podání se též nevstřebávají, per os se proto podávají při kvasinkovém onemocnění střevního traktu (Fadrhencová, 1990).

Indikace: kožní nebo slizniční kandidózy; vulvovaginální kandidózy.

Nežádoucí účinky: přechodné podráždění v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce.

Lékové interakce: účinek nystatinu snižuje clotrimazol.

natamycin

nystatin

7.3.1.2 Azolová antimykotika

MÚ: inhibice cytochromové lanosterol-14 α -demethylázy nezbytné pro syntézu ergosterolu v buněčné stěně, což vede ke zvýšení permeability buněčné membrány.

Spektrum působení: široké, zahrnující kvasinky, dermatofyty, dimorfní houby a některé další mikromycety, některá působí též na streptokoky a stafylokoky, případně i na G- mikroorganismy, mají fungistatické až fungicidní účinky.

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se vstřebávají velmi málo, a to do 1% dávky.

Indikace: dermatomykózy (např. kožní kandidózy, tinea corporis, tinea pedis, pityriasis versicolor), seboroická dermatitida, acne vulgaris (zejména papulopustulózní a pustulózní forma), acne rosacea, periorální dermatitida, mykotické infekce zevních genitálií, smíšené (mykotické a bakteriální) kožní infekce, erytrazma; onychomykóza (jako doplněk perorální terapie); terapie vulvovaginálních mykóz.

Kontraindikace: přecitlivělost; opatrnost v prvním trimestru gravidity.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace, suchost a olupování kůže; vzácně kontaktní dermatitida (zarudnutí a otok kůže), alergické kožní reakce.

Lékové interakce: čtené z důvodu metabolismu azolových antimykotik v játrech v mikrosomálním systému s cytochromem P450 (Lincová a kol., 2002).

bifonazolum

Farmakodynamika: má navíc ještě protisvědívý a protizánětlivý efekt (neboť tlumí aktivitu keratinázy) (Fadrhencová, 1990).

Farmakokinetika: velmi dobře proniká do hlubších vrstev epidermis a vytváří v nich účinné koncentrace přetrvávající déle než 24 hodin po aplikaci.

clotrimazolum

Lékové interakce: snižuje účinek nystatinu.

fenticonazoli nitras

Kontraindikace: aplikace kojencům (pro nedostatek zkušeností); opatrnost v laktaci.

flutrimazolum

Kontraindikace: aplikace dětem mladším 10 let (pro nedostatek zkušeností).

ketoconazolum**oxiconazolum****econazoli nitras****7.3.1.3 Allylaminová antimykotika**

MÚ: blokáda biosyntézy ergosterolu inhibicí skvalenepoxidázy. Nahromadění skvalenu pak vede k porušení funkce buněčné stěny.

Spektrum působení: ve srovnání s azolovými antimykotiky jsou allylaminová antimykotika účinnější na dermatofyty, poněkud nižší účinnost naopak mají na kvasinky a některé další mikromycety, působí též na některé G⁺ a G⁻ mikroorganismy; má protizánětlivý účinek.

Indikace: dermatomykózy, smíšené (mykotické a bakteriální) infekce kůže; onychomykóza.

Kontraindikace: přecitlivělost; opatrnost v prvním trimestru gravidity.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace; méně často suchost a olupování kůže; vzácně kontaktní dermatitida (zarudnutí a otok kůže).

naftifini hydrochloridum

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se vstřebává 6 % dávky.

terbinafini hydrochloridum

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se vstřebává méně než 5 % dávky, též určen k systémovému podání, po p.o. podání se váže z 99 % na plazmatické bílkoviny, je metabolizován v játrech CYP izoenzymy.

Kontraindikace: aplikace dětem mladším 12 let; opatrnost v graviditě a laktaci, při poruchách funkce jater a ledvin.

Nežádoucí účinky: perorálně: GIT potíže, bolest svalů, kloubů, hlavy.

Lékové interakce: po perorálním podání zvyšuje účinek perorálních antikoagulancií; snižuje účinek ciclosporinu; jeho účinek snižuje rifampicin.

7.3.1.4 Pyridinonová antimykotika

ciclopiroxum olaminum

Farmakodynamika: fungistatické až fungicidní antimykotikum se širokým antifungálním spektrem zahrnujícím kvasinky, dermatofyty, vláknité a dimorfní houby, působí též na některé G+ a G- mikroorganismy. Vykazuje sporicidní a protizánětlivý účinek (Lincová a kol., 2002).

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se vstřebávají 1,3 % dávky. Penetruje snadno do kůže (Lincová a kol., 2002).

Indikace: dermatomykózy, seboroická dermatitida, mykotické infekce zevních genitálií, smíšené (mykotické a bakteriální) kožní infekce, erytrazma; terapie vulvovaginálních mykóz.

Kontraindikace: přecitlivělost; opatrnost v graviditě.

Nežádoucí účinky: vzácně přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace, suchost a olupování kůže, kontaktní dermatitida (zarudnutí a otok kůže).

7.3.2 Nespecifická antimykotika

Nespecifická antimykotika se používají k terapii a v některých případech i k profylaxi infekcí kůže způsobených kvasinkami nebo dermatofyty. Aerosolové lékové formy se používají při dekontaminaci obuvi, rukavic nebo oděvů.

Značnou nevýhodou nespecifických antimykotik je jejich relativně úzká terapeutická šíře a z toho plynoucí toxicita po vstřebání, která může být patrná při dlouhodobé aplikaci nebo při ošetřování ploch větších než 15 % tělesného povrchu. Mají určitý, ne vždy spolehlivý, antifungální účinek.

zástupci:

- různé kyseliny (*ac. salicylicum, ac. boricum, ac. benzoicum, ac. undecylenicum*),
- jejich deriváty (např. *tridecanamini undecylenas*),
- některé aldehydy (např. *formaldehyd*),
- organická barviva (*viride nitens, methylrosanilini chloridum*; Solutio Castellani),
- deriváty fenolů (*resorcinol, hexachlorophen*) a 8-chinolinolu (*cloroxin*),
- jód a jeho sloučeniny,
- sloučeniny rtuti (*phenylhydrargyri boras*),
- síra a její deriváty.

Další nevýhodou je horší lokální tolerance, barvení kůže a prádla, u některých z nich i jejich zápach. Z magistraliter připravovaných mastí je používána Whitfieldova nebo Arievičova mast s výrazným keratolytickým účinkem, zejména u úporné infekce antropofilním druhem *Trichophyton rubrum*. Osvědčují se i dehty (nejčastěji *lithanthracis pix*, méně často *betulae pix*) a jim příbuzné látky *chrysarobin* nebo *dithranol* (cignolin).

Indikace: dermatomykózy (kožní kandidózy, tinea corporis, tinea pedis, pityriasis versicolor)

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na rozsáhlé plochy nebo na poraněnou kůži, aplikace na sliznice či do jejich bezprostředního okolí, aplikace dětem mladším 2 let.

Nežádoucí účinky: pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce.

acidum undecylenicum (kyselina undecylenová)

Charakteristika: působí fungistaticky na dermatofyty; její soli se zinkem mají určitý adstringentní účinek.

tridecanamini undecylenas

Farmakodynamika: sůl kyseliny undecylenové, působí fungistaticky na dermatofyty, má zároveň antibakteriální účinek.

Farmakokinetika: po lokální aplikaci nedochází k perkutánní absorpci.

nitrilotriethanoli dodecylbenzensulfonas

Farmakodynamika: nitrilotriethanolová sůl kyseliny dodecylbenzensulfonové se širokým antifungálním, antibakteriálním a sporocidním účinkem.

Farmakokinetika: účinné složky přípravku jsou při epidermální aplikaci adsorbovány proteiny a lipidy v zevních vrstvách epidermis a folikulu, kde tvoří depot. Nejsou resorbovány. Z depot se postupně uvolňují ještě několik dní po přerušení léčby. Vylučují se potem a mazem.

Nežádoucí účinky: suchost a olupování kůže.

chlornitrophenolum

Farmakodynamika: chlorovaný derivát nitrofenolu. Fenol má antiseptický a desinfekční účinek na G⁺ a G⁻ bakterie, mykobakterie a některé houby, a velmi pomalý účinek proti spórám. Je také účinný proti určitým virům. Fenol je více účinný v kyselém prostředí. Vodné roztoky do 1 % mají bakteriostatické účinky, zatímco silnější jsou baktericidní.

Farmakokinetika: fenol se absorbuje gastrointestinálním traktem, kůží a sliznicemi.

Nežádoucí účinky: fotosenzitivita.

7.4 Protivirová léčiva

Kompendium InfoPharm

Systémová terapie

Mezi systémově aplikovaná protivirová léčiva patří *aciclovir*. V dermatovenerologii se začínají uplatňovat i deriváty acicloviru *famciclovir* a *valaciclovir*, které oproti němu mají některé přednosti (vyšší biologická dostupnost po perorálním podání, výhodnější farmakokinetické vlastnosti).

Indikace: těžké formy herpes labialis, genitalis, herpes zoster, u imunodeficitních pacientů.

Kontraindikace: přecitlivělost, podání pacientům mladším 18 let; opatrnost u těžké poruchy funkce jater nebo ledvin, v graviditě a laktaci.

Nežádoucí účinky: GIT potíže, alergické kožní reakce, neurologické potíže (bolest hlavy, závratě, zmatenost); vzácně zvýšení hodnot jaterních transamináz, poškození funkce ledvin, trombocytopenie.

Lékové interakce: jeho biologický poločas prodlužuje probenecid

Lokální terapie

Mezi lokálně aplikovaná protivirová léčiva patří:

➤ deriváty nukleosidů: *aciclovir, penciclovir, dihydroxypropyladenin*

MÚ (aciclovir, penciclovir): po průniku do virem infikované buňky je v prvním stupni fosforylován virovou thymidinkinázou na monofosfát, v dalších stupních pak buněčnou thymidinkinázou až na trifosfát, který působí jako falešný substrát pro virovou DNA polymerázu a inhibuje tak replikaci viru.

MÚ (dihydroxypropyladenin): kumuluje se v buňkách infikovaných viry a zasahuje do regulace metylačních reakcí virových proteinů a nuklevých kyselin. Tím tlumí jejich množení.

➤ deriváty amantadinu: *tromantadin*

MÚ: brání proniknutí viru do buňky, inhibuje uvolňování viru z buňky a zasahuje též do replikace viru.

Mají velmi nízkou toxicitu, protože jejich působení je selektivní (Švihovec a kol., 2000). Lokální aplikace se používá u lehčích forem herpetických infekcí. Terapii herpes simplex je vhodné zahájit již v prodromálním stadiu onemocnění, tj. při prvních projevech pálení, svědění a napětí kůže. Některá antivirotika lze lokálně aplikovat i u herpes zoster (v případě jeho generalizované formy u imunodeficitních pacientů nebo v případě postižení lokalizovaného v bezprostředním okolí oka je nezbytné použít systémovou terapii).

Kontraindikace: přecitlivělost; opatrnosti je třeba v graviditě a laktaci.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace; vzácně suchost kůže.

aciclovirum

Je nejdůležitějším protivirovým léčivem používaným v dermatovenerologii, který lze aplikovat lokálně, u těžších onemocnění též perorálně a u život ohrožujících herpetických infekcí nitrožilní infuzí.

Farmakokinetika: po perorálním podání se jeho biologická dostupnost pohybuje mezi 20-40 %. Po aplikaci na intaktní kůži se vstřebává přibližně 0,5 % dávky. Vylučuje se primárně v nezměněné formě ledvinami (Fadrhonicová, 1990).

Indikace: herpetické infekce (herpes labialis, herpes facialis, herpes genitalis).

penciclovirum

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se prakticky nevstřebává.

Indikace: herpes labialis.

Kontraindikace: aplikace dětem mladším 12 let (pro nedostatek zkušeností).

dihydroxypropyladeninum

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se v malém množství vstřebává.

Indikace: herpes labialis, herpes facialis.

Kontraindikace: aplikace dětem mladším 6 let (pro nedostatek zkušeností).

tromantadini hydrochloridum

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se vstřebává 6 % dávky. Vylučuje se močí.

Indikace: herpetické infekce (herpes labialis, herpes facialis, herpes genitalis, herpes zoster).

7.5 Antiparazitární léčiva

Kompendium InfoPharm

V dermatologii se uplatňují převážně antiparazitika působící proti ektoparazitům (antiektoparazitika); rozdělují se na insekticidy a repelenty.

Insekticidy

Insekticidy jsou látky působící toxicky na hmyz a roztoče, které usmrcují. Některé z nich jsou považovány za léčiva.

Podle spektra působení se dělí na:

- *pedikulocida*- látky užívané proti zavšivení (pediculosis, phthiriasis)
- *akaricidy*- látky působící na roztoče
- *antiskabiotika*- léčiva proti svrabu (scabies)

Podle chemického složení se dělí do několika skupin.

Insekticidy ze skupiny *pyrethra* jsou jednak přírodní, jednak syntetické látky.

Přírodní pyrethrum je známé jako „perský“ neboli „dalmatský prášek“, což je extrakt z květních úborů rostlin druhů čeledi hvězdnicovitých *Asteraceae*. Extrahované hlavní insekticidní složky pyrethra se nazývají pyrethriny. Zatímco surové extrakty pyrethra mohou vyvolat svědění, erytém a papulovezikulózní dermatitidu, purifikované pyrethriny tyto nežádoucí účinky zpravidla nevyvolávají.

Pyrethroidy jsou synteticky připravené deriváty pyrethra, estery kyseliny cyklopropankarboxylové. Pro savce jsou málo toxické a rychle se biotransformují. Jejich účinnost se zvyšuje při vzájemné kombinaci nebo v kombinaci s některými dalšími látkami, např. s *piperonyl butoxidem*. Syntetické pyrethroidy primárně nedráždí, některé však mohou vyvolat alergickou rinitidu nebo astma, dále parestzie v obličejí, svědění a erytém. Mezi pyrethroidy se řadí *allethrin*, *bioallethrin*, *cypermethrin*, *permethrin* a další.

Polychlorované uhlovodíky, např. *lindan*, působí jako kontaktní nebo požerové, chemicky relativně stabilní jedy. Jejich použití u člověka je limitováno tím, že se resorbují dýchacími cestami, trávicím ústrojím a kůží a kumulují se v CNS.

Organofosfáty (např. *malathion*) inhibují acetylcholinesterázu členovců, v menší míře i savců a člověka.

Karbamáty jsou substituované estery kyseliny karbamové, např. *propoxur*, jsou to inhibitory acetylcholinesterázy, pro člověka jsou méně toxické než organofosfáty. Uplatňují se spíše v oblasti ochranné dezinfekce.

Do dalších chemických skupin se řadí *benzylis benzoas*, *diethyltoluamid* a *piperonyl butoxid*.

Repelenty

Repelenty jsou látky, které ektoparazity odpuzují, a tak chrání člověka zejména před bodáním a sáním krve. Doba trvání jejich účinku na kůži závisí na rychlosti odpařování a na rychlosti a stupni resorpce. Na textilu působí repelenty podstatně déle, z povrchu kůže se smývají vodou nebo potem. Repelentní účinek mají i některé insekticidy.

Přírodní repelenty a insekticidy s repelentním účinkem se užívaly dlouho před zavedením synteticky připravených látek. Například eukalyptová silice z listí blahovičnicku nebo extrakt z divoké máty odpuzuje komáry.

Syntetické repelentní látky jsou chemicky relativně stálé, mají příjemnou vůni, velmi pomalu se odpařují a jen velmi málo se vstřebávají intaktní kůží. Z repelentů aplikovaných na kůži se nejčastěji užívají diethylamidy kyseliny benzoové (*diethylbenzamid*) nebo kyseliny metamethylbenzoové (*diethyltoluamid*). Vedle výše uvedených vlastností prakticky nevyvolávají alergické kožní reakce.

Tyto látky nejsou řazeny mezi léčivé přípravky, k použití je schvaluje hlavní hygienik MZ ČR.

7.5.1 Léčiva používaná k terapii svrabu

Základním léčivem je lokálně aplikovaný *lindan*. Kojence, malé děti a těhotné ženy je však vhodné léčit šetrnějšími a méně toxickými prostředky, obsahujícími *benzylis benzoas*, nebo *crotamitonem* v kombinaci s peruánským balzámem či pyrethroidy. Nezbytná jsou současná hygienická opatření v domácím a pracovním prostředí léčené osoby. Doporučuje se léčit současně všechny členy rodiny. Některé skabicední prostředky se uplatňují současně též při terapii pedikulózy.

lindanum

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se vstřebávají průměrně 9,3 % dávky (u dětí významně více), které se vyloučí během 5 dnů močí. Po absorpci se hromadí v tukových tkáních, včetně mozku (Katzung, 1994).

Indikace: svrab; pedikulóza

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na poraněnou kůži, na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí, aplikace novorozencům, laktace; opatrnosti je třeba u epilepsie, u dětí mladších 3 let, v graviditě.

Nežádoucí účinky: suchost kůže; přechodné pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce, symptomy systémové absorpce: zvracení, závratě, podrážděnost, epileptické paroxysmy. Neurotoxicita (Wyatt a kol., 2001).

crotamitonum

Charakteristika: antiskabiotikum s antipruriginózními a fungicidními účinky.

Farmakokinetika: snadno se vstřebává, resorpční toxicita je spojena s rizikem methemoglobinémie (Fadrhonočová, 1990).

Indikace: svrab.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na poraněnou nebo zanícenou kůži, na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí. Gravidita, laktace (Fadrhonočová, 1990).

Nežádoucí účinky: pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace, alergické kožní reakce.

benzylis benzoas (fenylmethylbenzoat)

Charakteristika: je obsažen v peruánském a toluánském balzámu; má též pedikulocidní účinek; po lokální aplikaci je relativně netoxický, MÚ na členovce není znám; po aplikaci na intaktní kůži se vstřebává jen malé množství dávky.

Indikace: svrab.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na poraněnou nebo zánětlivě změněnou kůži, aplikace na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí, gravidita, laktace.

Nežádoucí účinky: pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace, alergické kožní reakce; po opakované aplikaci riziko vzniku kontaktní dermatitidy.

7.5.2 Léčiva používaná k terapii zavšivení

Při odvšivování se pedikulocida aplikují do vlasů ve formě šamponu, spreje nebo gelu. Dále je třeba vyměnit osobní a ložní prádlo a tepelně nebo insekticidním prostředkem ošetřit pokrývky hlavy (šály, šátky, čepice), hřebeny, kartáče i dětské plyšové hračky.

Pedikulóza obočí a očních řas se léčí úspěšně oční mastí obsahující 0,025 % *physostigminu*.

Při pediculosis vestimenti se odvšivení provádí individuálně (umytí insekticidním šamponem, ošetření insekticidními zásypy) a hromadně (dezinsekce oděvů a prádla vyvářkou, ošetření matrací a pokrývek, též bot insekticidním sprejem).

V posledních letech v ČR vznikla u vši dětské rezistence na *permethrin*, a proto jsou některé starší přípravky, obsahující tuto látku, neúčinné.

lindanum

Charakteristika: hubí veš vlasovou i veš muňku, a to jak dospělé, tak larvy, působí i na vajíčka - hnidy (tzv. nidicidní účinek).

Indikace: pediculosis capitis, pediculosis pubis; svrab.

malathionum

Charakteristika: široké spektrum účinku a nízká toxicita pro savce; po aplikaci na intaktní kůži se vstřebává přibližně 8 % dávky; hubí veš vlasovou i veš muňku.

Indikace: pediculosis capitis, pediculosis pubis (jako alternativní léčivo při rezistenci na lindan).

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na poraněnou kůži, na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí; opatrnosti je třeba u dětí mladších 3 let.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace, konjunktivitida; vzácně alergické kožní reakce, symptomy systémové absorpce (mohou být opožděny o více než 12 hodin): bolesti břicha, průjem, závratě, ospalost, zmatenost, zvýšené pocení nebo slzení, hypersalivace, bradykardie, svalový třes nebo záškuby, epileptické paroxysmy, dyspnoe.

7.6 Antiflogistická léčiva

Kompendium InfoPharm

Protizánětlivá léčiva tlumí zánět různými mechanismy účinku (např. inhibicí cyklooxygenázy, nebo inhibicí fosfolipázy A₂, případně inhibicí uvolňování histaminu). Protizánětlivý účinek mají do určité míry vyjádřený téměř všechna dermatologika (ochlazení pokožky po aplikaci, odnámání vody), nejvyšší protizánětlivý účinek však mají kortikosteroidy, které vedle inhibice fosfolipázy A₂ vedou k rychlému snížení počtu lymfocytů a k antagonizaci účinků mediátorů zánětu. Při krátkodobé lokální terapii nemají obvykle systémové nežádoucí účinky. Nižší protizánětlivý účinek ve srovnání s kortikosteroidy mají nesteroidní antiflogistika, k terapeutickým účelům se také využívá protizánětlivý účinek některých dalších léčiv, např. *ichthamolu* nebo *guaiazulenu*.

7.6.1 Kortikosteroidy

Závažná dermatologická onemocnění je nezbytné v akutní fázi léčit systémovým podáním kortikosteroidů, které může mnohdy představovat život zachraňující terapii. Ve většině případů je však možné, nebo i výhodnější použít jejich lokální aplikaci. Systémové i lokální podávání kortikosteroidů se pojí s určitými riziky, která je třeba mít vždy na zřeteli.

Systémová terapie

Kompendium InfoPharm

Systémově podávané glukokortikoidy se využívají pro akutní léčbu nebo pro život ohrožující dermatózy (Wyatt a kol., 2001). Příznivě ovlivňují řadu kožních nemocí (erythrodermie, systémový lupus erythematoses, Sweetův syndrom, sarkoidóza, závažná generalizovaná kopřivka, dermatomyozitida a některé další generalizované kožní nemoci). Podávání perorálních glukokortikoidů při chronické terapii atopické dermatitidy je spojeno s výskytem nežádoucích vedlejších účinků, které vznikají jako následek jejich dlouhodobého užívání (Wyatt a kol., 2001). Proto před zahájením terapie je vždy nezbytné posoudit možný terapeutický přínos kortikosteroidů a zároveň též možná rizika vyplývající z jejich nežádoucích účinků, které mají souvislost s předpokládanou dávkou a dobou terapie.

Systémově podávané kortikosteroidy mají výrazný protizánětlivý a antiproliferativní účinek, omezují prostupnost kapilár pro buněčné elementy a imunoglobuliny. Dochází k ovlivnění především lymfocytů T, ke změnám funkce makrofágů, snížení uvolňování histaminu a kininů tkáňovými mastocyty, snížení tvorby interleukinů 1 a 2 a interferonu γ v makrofázích a lymfocytech T.

Dávky kortikosteroidu a použitý způsob aplikace musí odpovídat charakteru onemocnění. Pokud stav pacienta vyžaduje rychlý zásah, je vhodné jednorázově aplikovat *hydrocortison* nitrožilní nebo nitrosvalovou injekcí v dávce 50-300 mg (u závažných stavů opakovaně až 1 g denně). V případě potřeby dlouhodobější terapie a u méně akutních stavů je vhodné zahájit léčbu perorálním podáním *prednisonu* v dávce kolem 1 mg/kg. Tato dávka se po stabilizaci stavu pacienta postupně snižuje až na dávku, která je ještě schopna udržet onemocnění v remisi. V některých případech (systémový lupus erythematoses) je pacient trvale odkázán na terapii kortikosteroidy.

Kontraindikace: přecitlivělost, neléčené celkové bakteriální, virové, mykotické či protozoické infekce, období 2 týdnů po provedeném očkování; opatrnost u aktivního peptického vředu, těžké osteoporózy, myasthenia gravis, akutní psychózy a Cushingova syndromu; u čerstvé anastomózy tenkého nebo tlustého střeva, peptického vředu

v anamnéze, diabetu, pokročilé srdeční nedostatečnosti, těžké hypertenze, psychóz v anamnéze, glaukomu, těžší poruchy funkce ledvin, u dětí mladších 6 let, v graviditě a laktaci.

Nežádoucí účinky: jsou závislé na dávce, délce podávání a cestě podání; nauzea, zvracení, zvýšení chuti k jídlu, zvyšování tělesné hmotnosti, poruchy spánku, neklid, nervozita, hyperlipidémie, aterogeneze; méně často diabetogenní účinek (hyperglykémie a případná nutnost úpravy dávek antidiabetik, polakisurie, poruchy vidění), bolesti hlavy, závratě, návaly horka, pocení, poruchy pigmentace, po injekční aplikaci poruchy srdečního rytmu; vzácně exacerbace srdeční nedostatečnosti, psychické poruchy, generalizované nebo lokalizované alergické reakce, po injekční aplikaci pálení, bolest a necitlivost v místě aplikace, infekce v místě aplikace, epileptické paroxysmy; po dlouhodobé terapii suprese osy hypofýza-nadledviny, cushingoidní příznaky (hirsutismus, hypertenze, poruchy menstruačního cyklu, svalová slabost, strie), retence tekutin a sodíku, hypokalémie, peptický vřed, perforace střeva, pankreatitida, osteoporóza, ruptura šlachy, zvýšený výskyt virových, bakteriálních nebo mykotických infekcí, zhoršené hojení ran, zvýšení nitrolebního tlaku, glaukom s rizikem poškození očního nervu, zadní subkapsulární katarakta, akné, atrofie kůže a podkoží, ekchymóza, zpomalení růstu u dětí.

Lékové interakce: zvyšuje účinek depolarizujících periferních myorelaxancií a glucagonu; zvyšuje toxicitu digoxinu; ve vysokých dávkách zvyšuje plazmatické hladiny a toxicitu ciclosporinu; zvyšuje gastrointestinální toxicitu kyseliny acetylsalicylové a NSA (s výjimkou koxibů); snižuje účinek nedepolarizujících periferních myorelaxancií, somatropinu a antidiabetik; jeho plazmatické hladiny a výskyt nežádoucích účinků zvyšují clarithromycin, quinupristin/dalfopristin, ketoconazol a itraconazol; jeho plazmatické hladiny a účinek snižují phenobarbital, primidon, carbamazepin, phenytoin a rifampicin; současné podávání diuretik (s výjimkou kalium šetřících diuretik) nebo β_2 -sympatomimetik vede ke zvýšení rizika hypokalémie.

Lokální terapie

Wyatt a kol., 2001

Krátce po nasyntetizování hydrokortisonu v roce 1951 byly lokální steroidy uznány za efektivní činitele v léčbě řady kožních chorob (Sulzberger a Witten, 1952). V polovině padesátých let byly syntetizovány nové halogenované glukokortikoidy, které vykazují silnější účinek. S vývojem vhodných nosičů pro tyto látky se glukokortikoidy staly základem terapie pro mnoho zánětlivých chorob kůže.

Aktivita glukokortikoidů se měří pomocí dvou zkoušek. Zkouška vazokonstrikce, při které je látka aplikována na kůži pod okluzí, a hodnotí se plocha kůže, která zbledne. Druhou je biologická zkouška, při které se kvantifikuje efekt steroidů na ploše postižené psoriázou (McKenzie a Stoughton, 1962, Dumas a Scholtz, 1972). Jiná zkouška na sílu steroidů spočívá v experimentálně indukovaném zánětu, při níž je následně pomocí steroidů potlačován vznik erytému a edému.

Po lokální aplikaci působí kortikosteroidy především protizánětlivě a vazokonstrikčně, a proto se používají k terapii zánětlivých chorob kůže. Měly by však být lékem „pomocným“, nikoli základním. Při jejich použití a následném přerušení aplikace může dojít k akutnímu vzplanutí původního kožního onemocnění v ještě větší intenzitě, než v jaké se původně vyskytovalo (Kompendium InfoPharm).

Na místní nebo intralezionální podání glukokortikoidů reaguje mnoho zánětlivých nemocí kůže. Jejich absorpce je odlišná podle charakteru postižené oblasti. Steroidy, které se v léčbě použijí, se vybírají podle jejich síly, podle místa na těle,

kde došlo k postižení a podle vážnosti choroby. Obvykle je dostatečné podávat steroidy dvakrát denně, častější aplikace nevede k výraznějším efektům (Yohn a Weston, 1990). Při podávání kortikoidů může nastat tachyfylaxe. K obnovení vnímavosti poslouží snížení frekvence podávání nebo přechod k jinému glukokortikoidu (Singh a Singh, 1986).

K intralezionálnímu podávání glukokortikoidů se používají ve vodě nerozpustné preparáty triamcinolonu (triamcinoloni acetonidum a triamcinoloni hexacetonidum), které se pozvolna uvolňují, a tím umožňují prodloužené působení účinku. Intralezionální steroidy jsou mimořádně využitelné, pokud je zánět v tukových buňkách, jak tomu je u holohlavosti a panikulitidy. Užívají se také při povrchovějších zánětlivých dermatózách, jako je psoriáza a zanícené cysty.

S užitím silnějších glukokortikoidů je spojeno zvýšené riziko lokální a systémové toxicity. Lokální toxicita zahrnuje atrofii kůže, vznik strií, rozšíření kapilár, purpuru, tvorbu akné, rozvoj periorální dermatitidy. Způsobují nadměrné množení plísni a bakterií, hypopigmentaci a růži. Strie se nejčastěji vyskytují v místech náchylných na vznik opruzenin, ale mohou se objevit i na jiných částech těla. Periorální dermatitida a růže vzniká na obličeji, z tohoto důvodu by se pacienti užívající halogenované glukokortikoidy v této oblasti měli vyvarovat. Dlouhodobé nanášení v okolí očí může způsobit šedý zákal nebo glaukom. K minimalizaci atrofie kůže jsou dávky na obličej limitovány na 1- 3 mg/ml triamcinolonu acetonidu. Glukokortikoidy s vyšší aktivitou se skrz zanícenou kůži snadno absorbují a tím zapříčiňují systémovou toxicitu, která zahrnuje potlačení osy hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin a růstové opoždění, zvláště u dětí (Bondi a Kligman, 1980, Wester a Maibach, 1993). Systémovou absorpci ovlivňují tyto faktory: aplikované množství, plocha ošetřované kůže, frekvence aplikace, délka léčby, síla účinné látky a okluze.

Správný výběr léčiva

Kompendium InfoPharm

Terapii není vhodné zahajovat aplikací velmi silně účinných kortikosteroidů. Vždy je vhodnější nejprve použít kortikosteroid se slabším působením ve správně zvoleném vehikulu a teprve při neúspěchu léčby jej vyměnit za silnější. Pokud je odpověď na terapii příznivá, není třeba předepisovat silnější léčivo. Velmi silně účinná kortikosteroidní externa je vhodné vyhradit pro léčbu chronických, jinak terapeuticky špatně ovlivnitelných kožních onemocnění (diskoidní lupus erythematodes, lichen simplex chronicus aj.). Na obličej a do intertriginózních míst silně účinné a velmi silně účinné kortikosteroidy nepatří! Nejenže mohou zhoršovat nebo vyvolat některá kožní onemocnění, ale mohou způsobit i ireverzibilní trofické změny.

U dětí je třeba dbát obzvláště přísných kritérií. Kortikosteroidy se v primární klinické péči stále nevhodně používají. Zapomíná se nejen na jejich nežádoucí účinky, ale i na snadnější vstřebávání jemnější kůží dítěte a při déletrvajících aplikacích i na nebezpečí ovlivnění činnosti kůry nadledvin a riziko zpomalení růstu.

Lokální kortikosteroidy se podle různých autorů rozdělují dle účinnosti do 4 až 7 skupin (v Evropě se používá dělení do 4 skupin). I. skupina zahrnuje velmi silně účinné kortikosteroidy a účinnost se u každé další skupiny snižuje, takže poslední skupina obsahuje kortikosteroidy s velmi slabým efektem, ale též s malým rizikem nežádoucích účinků.

Kortikosteroidy k lokální aplikaci se používají prakticky výhradně ve formě esterů či diesterů, a to z důvodu zpomalení biotransformace epidermálními oxidázami a prodloužení doby jejich účinku.

V **kompozitních přípravcích** jsou kortikosteroidy nejčastěji kombinovány s *kyselinou salicylovou*, která v závislosti na koncentraci usnadňuje pronikání kortikosteroidu do hlubších vrstev kůže, a může tak zvyšovat jeho účinek. V některých kombinovaných přípravcích je kyselina salicylová nahrazena *ureou*, která má podobný efekt. Dostupné jsou kombinace s antibiotiky, chemoterapeutiky nebo antimykotiky. Z antibiotik se využívají především aminoglykosidy (*gentamicin, neomycin*), které mají baktericidní účinek, z chemoterapeutik deriváty chinolonu (*cloroxin, clioquinol*), které mají bakteriostatický a fungistatický účinek, z antimykotik pak jak imidazoly (*clotrimazol, miconazol*), tak i polyeny (*nystatin*). V některých přípravcích je obsažen kamenouhelný dehet (*lithanthracis pix*), který vyvolává útlum buněčné proliferace a má mírný protizánětlivý, protisvědčivý a antiseptický účinek. Přípravky obsahující kamenouhelný dehet jsou vhodné především u chronických postižení.

Doporučení pro správnou lokální aplikaci kortikosteroidů:

- lokální kortikosteroidy by neměly být silnější, než je nezbytně nutné; jejich síla může být vždy zvýšena, pokud je odpověď na terapii nedostatečná;
- silně a velmi silně účinné lokální kortikosteroidy používat pouze u rezistentních případů; neaplikovat je na obličej nebo do míst s tenkou kůží (s výjimkou prednicarbatu nebo mometason furoatu);
- po klinickém zlepšení by měl pacient jejich aplikaci odvykat a začít používat méně silné kortikosteroidy nebo nesteroidní léčiva;
- je nezbytné se vyhnout aplikaci na nepostiženou kůži;
- aplikovat množství jen nezbytně potřebné k potlačení klinických projevů a pacientovi předepisovat jen potřebné množství léčiva;
- aplikaci provádět 1-2x denně (v případě slabě účinných kortikosteroidů i vícekrát denně), po odeznění akutních příznaků aplikovat intermitentně (obvykle 1x za 2-4 dny);
- je nutné počítat s možností rezistence, rozvoje tachyfylaxe a vzniku rebound fenoménu;
- použití okluzivního obvazu sice zvyšuje klinickou účinnost, ale indikaci je třeba dobře zvážit a u velmi silně účinných kortikosteroidů ho pro výrazné riziko systémových nežádoucích účinků nepoužívat;
- je nutné počítat s rizikem systémových nežádoucích účinků;
- volba správného vehikula (lékové formy) je často hlavním faktorem úspěchu terapie (masti a mastné krémy jsou vhodné k aplikaci na hyperkeratotická lichenifikovaná postižení, krémy na akutní, subakutní nebo chronická postižení, roztoky, emulze či gely do kštice nebo na ochlupené části těla);
- doba terapie velmi silně účinnými kortikosteroidy nemá překročit 3 týdny, u ostatních skupin musí být k terapii delší než 3 týdny závažné důvody, pouze slabě účinné kortikosteroidy lze aplikovat až 12 týdnů.

Indikace: rezistentní nebo akutní či subakutní neinfekční dermatitidy nebo akutní exacerbace chronických kožních onemocnění, jakými jsou např. lichen ruber planus, lichen simplex chronicus, diskoidní lupus erythematoses, psoriáza, nebo u takových postižení, kde lokální terapie méně účinnými kortikosteroidy nebyla dostatečně účinná.

Kontraindikace: přecitlivělost, bakteriální (zejména tuberkulóza a syfilis), mykotická, virová a parazitární onemocnění kůže, periorální dermatitida, acné vulgaris a acné rosacea., aplikace na obličej (neplatí pro středně a slabě účinné kortikosteroidy), prsní bradavky, sliznice, zevní genitálie nebo do intertriginózních míst, aplikace novorozencům. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů s Cushingovým syndromem, při aplikaci dětem, v graviditě a laktaci.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace; méně často kontaktní dermatitida, folikulitida, hyperestezie, periorální dermatitida; vzácně fotosenzitivita, kožní infekce; po dlouhodobé aplikaci steroidní akné, poruchy pigmentace, teleangiektázie a jiné formy kožní atrofie, hypertrichóza; po dlouhodobé aplikaci lokální atrofické změny kůže (ztenčení, strie, teleangiektázie); dlouhodobá aplikace nebo i relativně krátkodobá aplikace na rozsáhlé plochy může vést k útlumu osy hypothalamus-hypofýza-kůra nadledvin (cushingoidní příznaky, hyperglykémie, glykosurie, vzácně závažný adrenokortikální útlum s nutností systémové suplementace kortikosteroidy) a k systémovým nežádoucím účinkům: zvýšení nitroočního tlaku, zvýšení krevního tlaku, hypokalémie, otoky, provokace vzniku peptického vředu, zvýšené riziko systémových infekcí, osteoporóza.

7.6.1.1 Velmi silně účinné kortikosteroidy

Charakteristika: dihalogenované (chlorované a fluorované) kortikosteroidy s velmi silným protizánětlivým, protisvědčivým a antiproliferativním účinkem, s výrazným vazokonstrikčním efektem.

halcinonidum

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se vstřebávají 1-4 % dávky, biotransformuje se v játrech za vzniku neúčinných metabolitů.

clobetasoli propionas

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se vstřebává 10-15 % dávky, biotransformuje se v játrech za vzniku částečně účinných metabolitů.

7.6.1.2 Silně účinná kortikosteroidní externa

Charakteristika: Kortikosteroidy se silným protizánětlivým, protisvědčivým, antiproliferativním a vazokonstrikčním účinkem. Skupina zahrnuje fluorované a nefluorované deriváty pregnanu.

Mezi *nefluorované kortikosteroidy* patří *prednicarbat*, *budesonid*, *methylprednisolon aceponat* a dichlorovaný *mometason furoat*. Společnou vlastností těchto léčiv jsou relativně nízké systémové nežádoucí účinky.

Do skupiny *fluorovaných kortikosteroidů* patří *fluticason propionat*, který se jen málo vstřebává intaktní kůží a nízké vstřebažené množství se rychle a prakticky úplně biotransformuje při prvním průchodu játry na neúčinný metabolit. U dalších fluorovaných kortikosteroidů (*betamethason dipropionat*, *betamethason valerat*, *fluocinolon acetonid*) je výskyt systémových nežádoucích účinků častější.

betamethasonum

fluocinoloni acetonidum

fluticasoni propionas

mometasoni furoas

budesonidum

methylprednisoloni aceponas

prednicarbatum

7.6.1.3 Středně účinná kortikosteroidní externa

Charakteristika: Kortikosteroidy této skupiny lze rozdělit na fluorované a nefluorované deriváty pregnanu.

Mezi *nefluorované kortikosteroidy* patří *hydrocortison butyrat* a *desonid* a chlorovaný *alclometason dipropionat*. Společnou vlastností těchto léčiv jsou relativně nízké systémové nežádoucí účinky.

Do skupiny *fluorovaných kortikosteroidů* patří *triamcinolon acetonid*, u kterého je výskyt systémových nežádoucích účinků častější.

triamcinoloni acetonidum

alclometasoni dipropionas

desonidum (hydroxyprednisolon acetonid)

hydrocortisoni butyras

7.6.1.4 Slabě účinná kortikosteroidní externa

Charakteristika: Kortikosteroidy této skupiny lze rovněž dělit na *fluorované* (*dexamethasoni acetat*) a *nefluorované* (*prednisolonum*, *hydrocortisoni acetat*, *mazipredoni hydrochloridum*). Mají relativně slabý protizánětlivý, protisvědivý, antiproliferativní a vazokonstrikční účinek.

dexamethasoni acetat

prednisolonum

mazipredoni hydrochloridum

hydrocortisoni acetat

7.6.2 Další protizánětlivá léčiva

Kompendium InfoPharm

Další protizánětlivá léčiva používaná k lokální aplikaci mají různé MÚ, a to selektivní (inhibice tvorby a uvolňování cytokinů, nebo inhibice syntézy PG), či neselektivní, založené na fyzikálních principech, jako je odnímání vlhkosti a z něj plynoucí ochlazení povrchu kůže.

Významnou skupinu léčiv s protizánětlivým účinkem tvoří *nesteroidní antiflogistika*, která však své hlavní klinické využití nacházejí v revmatologii.

Ne zcela známý mechanismus mírného protizánětlivého účinku má řada „tradičních“ dermatologických léčiv, jako je *kyselina boritá, ichthamol, oxid zinečnatý*. Používají se jako PL u celé řady kožních onemocnění, vzhledem ke svému zklidňujícímu účinku má širší využití pouze oxid zinečnatý.

pimecrolimus

Farmakodynamika: má selektivní protizánětlivý účinek spočívající v inhibici IL-2, 4 a 10 a interferonu γ v lidských T-buňkách, dále brání uvolňování cytokinů a mediátorů zánětlivé reakce z mastocytů; nemá vliv na růst keratinocytů, fibroblastů nebo endoteliálních buněk; protizánětlivý účinek odpovídá vysoce účinným kortikosteroidům, na rozdíl od nich však nemá vazokonstrikční efekt a nevyvolává atrofii kůže a podkoží; v terapeutických dávkách neovlivňuje celkovou imunitní odpověď organismu.

Farmakokinetika: makrolaktamové léčivo s velmi vysokou lipofilitou; po aplikaci na intaktní kůži se vstřebává 1 % dávky.

Indikace: atopická dermatitida.

Kontraindikace: přecitlivělost, bakteriální, mykotické nebo virové kožní onemocnění, aplikace dětem mladším 3 měsíců (pro nedostatek zkušeností); opatrnost při aplikaci na poraněnou pokožku, v graviditě a laktaci.

Nežádoucí účinky: pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace; méně často kožní infekce, otok či suchost kůže v místě aplikace, alergické kožní reakce; vzácně periferní parestezie, systémové infekce.

bufexamacum

Farmakodynamika: NSA ze skupiny hydroxamových kyselin s velmi dobrým protizánětlivým a dobrým analgetickým, protiedémovým a vazokonstrikčním účinkem.

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se díky nízké rozpustnosti v tucích velmi málo vstřebává (asi 5 % dávky). Biologický poločas po lokální aplikaci je přibližně 3 hodiny, vstřebaná účinná látka se biotransformuje v játrech a metabolity se vylučují močí.

Indikace: akutní neinfekční dermatitidy (zejména méně závažná atopická, kontaktní, alergická nebo numulární dermatitida), lichen ruber planus, psoriáza, bodnutí hmyzem, otitis externa, pruritus ani; hemoroidy; indikace v revmatologi.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na poraněnou kůži, aplikace dětem mladším 6 let; opatrnosti je třeba při aplikaci na rozsáhlé plochy.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace, alergické kožní reakce; vzácně fotosenzitivita; po dlouhodobé terapii nebo při aplikaci na rozsáhlé plochy riziko systémových nežádoucích účinků.

ichthamolum

Farmakodynamika: má mírné protizánětlivé, epitelizační, protisvědivé a antiseboroické účinky. Ve složených preparátech zvyšuje účinek kortikoidů, heparinu a chloramfenikolu (Fadrhoncová, 1990).

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se částečně vstřebává.

Indikace: PL u infikovaných dermatitid (např. impetiga), u nemokvajících intertriga, povrchových tromboflebitid, dekubitů, erythema nodosum, erythema chronicum migrans, psoriázy, acne vulgaris, acne rosacea, u akrocyanózy a omrzlin.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí, aplikace dětem mladším 1 roku.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce.

guaiazulenum

Farmakodynamika: směs polosyntetických alkylovaných derivátů azulenu s protizánětlivým, antiseptickým a epitelizačním účinkem.

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se částečně vstřebává.

Indikace: profylaxe mastitidy v období laktace.

Kontraindikace: přecitlivělost.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace; velmi vzácně alergické kožní reakce.

terebinthinae etheroleum

Farmakodynamika: terpentýnová silice obsahující směs terpenů s antiseptickým a lokálně hyperemickým účinkem; usnadňuje a urychluje hojení ran.

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se částečně vstřebává.

Indikace: PL u ohraničených infekčních dermatitid (paronychie, počínající furunkl nebo karbunkl, zánět potních žláz).

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na rozsáhlé plochy, na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí.

Nežádoucí účinky: přechodné podráždění v místě aplikace, alergické kožní reakce; vzácně po aplikaci na rozsáhlé plochy riziko systémové toxicity (nefrotoxicita, podráždění CNS, závratě, epileptické paroxysmy).

7.7 Antipsoriatika a další antiproliferativní léčiva

Kompendium InfoPharm

Společnou vlastností antiproliferativních léčiv je jejich vliv na dělení buněk, který zpomalují až zastavují. V dermatologii se jako antiproliferativní léčiva nejvíce používají kortikosteroidy. Dále se využívají imunosupresiva, cytostatika, retinoidy, deriváty vitamínu D, dehet, dithranol, psoraleny, a to především v terapii psoriázy.

Některá kožní nádorová onemocnění (např. maligní melanom) se léčí kombinovanou systémovou cytostatickou terapií. Lokalizované nádory lze s úspěchem léčit i lokální aplikací cytostatik. Základním cytostatikem používaným k lokální terapii je *fluorouracil*. Ve formě mastí se používá u solárních keratóz nebo bazocelulárních karcinomů. Lokální lékové formy fluorouracilu nejsou v současné době v ČR registrovány, dostupná je pouze kombinace s kyselinou salicylovou, která se využívá k terapii bradavic.

7.7.1 Kamenouhelný dehet a dithranol

lithanthracis pix (kamenouhelný dehet)

Farmakodynamika: adstringentní, protizánětlivé, protisvědivé, antiproliferativní a keratoplastické účinky tlumí proliferaci buněk epidermis, působí vazokonstrikčně a fototoxicky. Má též antifungální a antibakteriální účinky. Kamenouhelný dehet vede in vitro u keratinocytů k útlumu syntézy DNA.

Farmakokinetika: po aplikaci na intaktní kůži se částečně vstřebává.

Indikace: psoriáza a chronická lichenifikovaná kožní onemocnění (psoriasis vulgaris, atopická nebo seboroická dermatitida, lichen simplex chronicus, lichen ruber planus a některá další chronická kožní onemocnění provázená lichenifikací.).

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na poraněnou nebo akutně zánětlivě změněnou kůži, kožní infekce v místě aplikace, aplikace na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí, aplikace dětem mladším 2 let, gravidita, laktace.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace; vzácně kontaktní dermatitida, fototoxicita, dehtová folikulitida, acne picea, při ošetřování rozsáhlých ploch riziko systémové toxicity (především nefrotoxicity).

Lékové interakce: současné podávání ciclosporinu může vést ke zvýšení rizika vzniku kožních malignit.

Upozornění: léčebný efekt zvyšuje současně prováděná fototerapie. Ošetřované okruhy kůže je nutné chránit před nekontrolovanou expozicí slunečnímu záření.

dithranolum (cignolin, anthralin)

Farmakodynamika: tlumí syntézu DNA, tlumí proliferaci epidermálních buněk, urychluje olupování epidermis; nebyly prokázány kancerogenní ani mutagenní účinky.

Farmakokinetika: prostupuje kůží i do hlubších vrstev, jeho metabolity pronikají do cévního řečiště a jsou vylučovány močí a žlučí.

Indikace: chronické nebo stacionární formy psoriasis vulgaris.

Kontraindikace: přecitlivělost, akutní exacerbace psoriázy, aplikace na poraněnou nebo zánětlivě změněnou kůži, na obličej nebo do intertriginózních míst, dětem mladším 12 let, gravidita, laktace.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace a v jeho bezprostředním okolí (mírné podráždění spojené s pocitem pálení svědčí o léčebném účinku), fotosenzitivita; vzácně hyperpigmentace, alergické kožní reakce.

Upozornění: léčebný efekt zvyšuje současně prováděná fototerapie. V poslední době je doporučováno kombinovat dithranol s kamenouhelným dehtem, neboť tato kombinace snižuje iritační působení dithranolu.

7.7.2 Psoraleny

Psoraleny (furokumariny) jsou přírodní látky vyskytující se především v rostlinách čeledi routovitých *Rutaceae*, bobovitých *Fabaceae* a miřkovitých *Apiaceae*. Mají fotosenzibilizační účinky a jejich použití v kombinaci s UVA zářením se datuje od začátku 70. let minulého století.

methoxsalenum (8-methoxypsoralen)

Farmakodynamika: derivát furokumarinu; vyvolává přecitlivělost kůže na účinek světla, především paprsků UVA, ve tkáních vede při současném ozáření UVA zářením (vlnové délky 320-400 nm) ke vzniku kovalentních vazeb a k tvorbě pevných „můstků“ mezi jednotlivými vlákny dvoušroubovice DNA. Tímto mechanismem dochází ke snížení syntézy DNA a k omezení dělení buněk. Zvýšená tvorba PG vede ke vzniku zánětu s následným erytémem a melaninovou pigmentací.

Farmakokinetika: je účinný po perorálním podání i po lokální aplikaci, přičemž po lokální aplikaci je fotosenzitivní odpověď vyšší, ale hůře předvídatelná než po perorálním podání. Biologický poločas je přibližně 1 hodina, ale pokožka zůstává citlivá vůči záření 8-12 hodin (Wyatt a kol., 2001).

Indikace: fotochemoterapie (PUVA) středně těžké až těžké rezistentní psoriázy nebo vitiliga, zvýšení tolerance slunečních paprsků u fotoalergických reakcí.

Kontraindikace: přecitlivělost, akutní lupus erythematosus, albinismus, leukoderma infekční etiologie, xeroderma pigmentosum, kožní nádorová onemocnění (i v anamnéze), katarakta, afakie, porfyrie, těžší porucha funkce jater nebo ledvin, současná terapie cytostatiky, lokální aplikace do intertriginózních míst nebo na sliznice či do jejich bezprostředního okolí, perorální podání či lokální aplikace dětem mladším 12 let (pro nedostatek zkušeností), gravidita, laktace.

Nežádoucí účinky: *po perorálním podání:* nauzea, suchost kůže, fototoxicita; méně často závratě, bolesti hlavy, nervozita, deprese, poruchy spánku. *Po lokální aplikaci:* přechodné pálení nebo zarudnutí v místě aplikace, fototoxicita. Symptomy nadměrné expozice UV záření: tvorba puchýřů a olupování kůže, zarudnutí a bolestivost kůže, svědění; po dlouhodobé terapii riziko vzniku kožních malignit.

Lékové interakce: současné podávání ciclosporinu může vést ke zvýšení rizika vzniku kožních malignit.

Upozornění: po perorálním podání methoxsalenu je nutné nosit 24 hodin tmavé brýle chránící oči před UVA paprsky. Je zakázáno slunění i delší pobyt venku při slunném počasí. V průběhu terapie je zakázáno požívání potravin obsahujících furokumariny (např. citronů, fíků, petržele, pastináku, mrkve, celeru, hořčice).

7.7.3 Aromatické retinoidy a jejich analogy

Wyatt a kol., 2001

Retinoidy jsou deriváty retinolu, které vykazují aktivitu vitamínu A. Jsou to látky jednak přírodního původu, jednak se získávají syntetickou výrobou. Plní mnoho důležitých biologických funkcí v celém organismu. Mají velký vliv na zrakové vnímání. Podílí se na regulaci buněčné proliferace a diferenciaci. Ovlivňují růst kostí, potlačují nádorové bujení a důležitou roli hrají také v imunitě (Chandraratna, 1998). Vitamín A působí na normální diferenciaci epitelu, proto byly studovány jeho léčebné účinky na kožní onemocnění, ale jeho použití bylo zpočátku odvoláno kvůli vedlejším efektům. Syntézou retinoidů se toxicita snížila a byly vystupňovány specifické účinky. Retinoidy omezují chemotaxi neutrofilů snížením produkce leukotrienů, inhibují ornitindekarboxylasu a tlumí proliferaci buněk, snižují velikost mazových žlaz, mění složení kožního mazu a snižují významně jeho produkci až o 90 % (Lincová a kol., 2002). Ovlivňují také porušenou keratinizaci buněk. Mají však i řadu nežádoucích účinků, včetně teratogenních (Lincová a kol., 2002). Jen malé změny ve struktuře retinoidů mohou mít tedy za následek velké změny v jejich funkci.

Rozlišují se tři generace těchto látek. První generace retinoidů zahrnuje *retinol*, *tretinoin* (*all-trans-retinová kyselina*), *isotretinoin* (*13-cis-retinová kyselina*) a *alitretinoin* (*9-cis-retinová kyselina*).

V dermatologii se lokálně využívají zejména při terapii *acne vulgaris* (komedonové a papulokomedonové formy), *acne venenata* (chlorová, olejová, dehtová apod.) nebo *acne medicamentosa* (např. steroidní, vitamínová). Tyto látky se nepodávají při *acne rosacea*, akutních dermatitidách a v době těhotenství nebo laktace, isotretinon dětem do 12 let. Nedoporučuje se je používat současně s opalováním nebo UV ozářením, působí na kůži fotosenzibilizačně. U nejtěžších, zohyžd'ujících forem akné (*acne indurata* a *conglobata*) je možné za velmi přísných podmínek pod dohledem specialisty indikovat isotretinoin i p.o., pro teratogenní účinky musí však u žen ve fertilním věku být předem vyloučena gravidita a zajištěna p.o. antikoncepce po celou dobu jeho podávání a ještě minimálně měsíc po ukončení léčby (Lincová a kol., 2002)!

Retinoidy druhé generace vzniknou změnou koncové cyklické skupiny, dochází k aromatizaci šestiuhlíkatého cyklu a zavedení methylové a methoxylové skupiny. Zástupci této generace jsou *etretinát* a jeho metabolit *acitretin*.

Tyto látky mají sice nižší toxicitu, přesto však u nich zůstávají např. teratogenní vlastnosti. Nejčastěji se z nich užívá *acitretin*, který se používá u těžkých poruch keratinizace, jako jsou těžké generalizované formy psoriázy, pokud tyto stavy nereagují na jiné způsoby terapie. Podává se p.o., jeho podání limituje stav jaterních funkcí, vyšší zvýšení plazmatických lipidů a teratogenita. *Etretinát* se u nás dnes již neužívá (Lincová a kol., 2002).

Představiteli třetí generace jsou *tazaroten* a *bexaroten*, vznikají další polyaromatickou modifikací struktury a jsou souhrně nazývány arotinoidy.

Adapalen je derivát kyseliny naftové, má vlastnosti podobné retinoidům, ale chemicky je nelze zařadit ani do jedné generace. Využívá se k terapii akné (Kompendium InfoPharm)

Retinoidy regulují genovou transkripci aktivací jaderných receptorů. Retinoidy (ligandy) se vážou na transkripční faktory (jaderné receptory), a tento ligand-receptorový komplex se poté váže k promotoru cílového genu (Saurat, 1999). Vytvořené genové produkty zodpovídají za farmakologické, ale také nechtěné vedlejší účinky (Shroot, 1998).

Struktura jednotlivých retinoidů určuje, na který typ retinoidových receptorů se navážou, a podle toho jaký farmakologický účinek vyvolají. Molekula retinoidů je tvořena z cyklické koncové skupiny, polyenového postranního řetězce a polární koncové skupiny. Modifikací těchto částí jsou retinoidy děleny na, již zmíněné, tři třídy. Retinoidy první a druhé generace jsou schopné vázat se na několik receptorů, to je umožněno flexibilitou poskytovanou konjugovanými dvojnými vazbami. Právě tento relativní nedostatek receptorové specifity vede ke vzniku vedlejších účinků. Třetí generace retinoidů má menší schopnost flexibility ve struktuře, proto se tedy zástupci této generace vážou na menší počet receptorů (Chandraratna, 1998).

Akutní toxicita retinoidů se podobá intoxikaci vitamínem A. Vedlejší efekty zahrnují suchou kůži, krvácení z nosu, vypadávání vlasů a konjunktivitidu. Méně často jsou pozorovány bolesti kosterních svalů nebo změny nálad. Orální retinoidy jsou silné teratogeny, způsobují těžké fatální malformace, proto je důležité vyloučit těhotenství během jejich užívání.

acitretinum

Farmakodynamika: aromatický retinoid; upravuje a normalizuje proliferaci, diferenciaci a keratinizaci epidermálních buněk; nemá hepatotoxické ani kancerogenní účinky, působí však teratogenně i ve velmi nízkých dávkách; incidence nežádoucích účinků je nižší než u v minulosti používaného etretinatu.

Farmakokinetika: má velmi vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny, značně variabilní biologickou dostupnost; prochází placentární bariérou a do mateřského mléka; biologický poločas eliminační fáze je až 120 dnů.

Indikace: těžké formy psoriázy, těžké poruchy keratinizace.

Kontraindikace: přecitlivělost na retinoidy nebo vitamin A, hypervitaminóza A, hyperlipidémie, pankreatitida, současná terapie methotrexatem, vitamínem A a jeho deriváty nebo tetracykliny, požívání alkoholu v průběhu terapie a dvou měsíců po jejím ukončení, gravidita, laktace; opatrnosti je třeba u těžší poruchy funkce jater nebo ledvin.

Nežádoucí účinky: cheilitida, suchost kůže a sliznic, svědění, xeroftalmie, intolerance kontaktních čoček, gigitida nebo stomatitida, nauzea, zvracení, pocit žízně, bolesti hlavy, bolest svalů, kostí a kloubů, vypadávání vlasů, fotosenzitivita, zvýšení hodnot jaterních transamináz a alkalických fosfatáz, zvýšení plazmatických hladin triacylglycerolů nebo celkového cholesterolu, snížení plazmatických hladin HDL-cholesterolu.

Lékové interakce: snižuje účinek nízkých dávek progestinů používaných jako kontraceptiva; zvyšuje plazmatické hladiny ciclosporinu; jeho toxicitu zvyšují vitamin A a retinoidy; současné podávání tetracyklinových atb zvyšuje riziko vzniku nitrolební hypertenze; současné podávání methotrexatu zvyšuje riziko hepatotoxicity.

tazarotenum

Farmakodynamika: viz acitretin.

Farmakokinetika: po lokální aplikaci se jen málo vstřebává; má velmi vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny, prochází placentární bariérou a do mateřského mléka; biologický poločas eliminační fáze je kolem 18 hodin.

Indikace: numulární nebo geografická psoriáza.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na poraněnou, poškozenou kůži, na obličej, do kštice, intertriginózních oblastí, aplikace pacientům mladším 18 let, gravidita, laktace.

Nežádoucí účinky: pálení a pocit píchání v místě aplikace, závažné svědění či deskvamace v místě aplikace, kontaktní dermatitida (zarudnutí, otok kůže), možnost zhoršení psoriázy.

Upozornění: v průběhu terapie je třeba se vyhýbat nadměrnému pobytu na slunci nebo jiným zdrojům UV záření.

7.7.4 Syntetické deriváty vitamínu D

Kompendium InfoPharm

Syntetické deriváty vitamínu D jsou látky steroidní chemické struktury. V dermatologii se používají deriváty vitamínu D s omezeným vlivem na homeostázu vápníku a s vystupňovaným antiproliferativním účinkem (*calcipotriol*, *tacalcitol*).

calcipotriolum tacalcitolum

Farmakodynamika: inhibují proliferaci a indukují diferenciaci keratinocytů (Smith a kol., 1986) vazbou na receptory pro $1\alpha,25$ -dihydroxycholecalciferol, které se nacházejí na buněčných membránách keratinocytů a fibroblastů (Wyatt a kol., 2001).

Indikace: lehké a středně těžké formy psoriasis vulgaris.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace do bezprostředního okolí očí, aplikace dětem; opatrnost u hyperkalcémie, hyperkalciurie, nefrolitiázy, hypervitaminózy D, v graviditě, laktaci.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace, přechodné zhoršení psoriázy, suchost kůže; vzácně atrofie kůže, folikulitida, hyperpigmentace, symptomy systémové absorpce: hyperkalcémie (nechutenství, nauzea, zvracení, bolesti břicha, zácpa, zvýšení krevního tlaku, svalová slabost) nebo hyperkalciurie.

Lékové interakce: současné podávání vitamínu D nebo solí Ca může vést k hyperkalcémii; současná lokální aplikace kyseliny salicylové vede k inaktivaci účinné látky.

7.7.5 Další léčiva s antiproliferativním účinkem

Kompendium InfoPharm

Cytostatika jsou léčiva, která tlumí až zastavují růst a dělení buněk. Zasahují do metabolismu nukleových kyselin a ruší dělení buněk na různých úrovních buněčného cyklu. Nejvíce působí na rychle se dělící buňky, tedy zejména na nádorové. Působí však i na ostatní rychleji proliferující buňky. Mají úzkou terapeutickou šíři. Používají se u maligních kožních nádorů a některých autoimunitních dermatóz, ale i k léčbě psoriázy neodpovídající na jinou terapii.

Imunosupresiva jsou léčiva, která na různých úrovních ovlivňují především buňkami zprostředkovanou imunitu. Určitý imunosupresivní účinek má též většina cytostatik. V dermatologii se využívají u celé řady autoimunitních onemocnění pojivové tkáně a u těžkých forem psoriázy nereagujících na jinou terapii.

Systémová terapie

Systémově se cytostatika aplikují u maligního melanomu, sarkomů kůže, mycosis fungoides, Hodgkinovy choroby a některých dalších nádorových nemocí s kožní lokalizací, využití mají též u těžkých forem atopické dermatitidy. U maligního melanomu se nejčastěji používá *dacarbazin*, a to obvykle v kombinované terapii s dalšími cytostatiky (některé deriváty nitrosomočoviny, *doxorubicin*, *vindesin*).

U těžkých forem psoriázy nereagujících na jiné způsoby terapie lze za mimořádných okolností, v případě žen ve fertilním věku navíc za předpokladu zajištěné účinné kontracepce, podávat *methotrexat*. Ze skupiny imunosupresiv se uplatňuje perorálně podávaný *ciclosporin*.

Lokální terapie

Lokálně aplikovaná cytostatika jsou indikována k terapii bazocelulárních karcinomů, solárních keratóz, mycosis fungoides, některých kožních nádorů (např. Kaposiho sarkomu), metastáz solidních nádorů do kůže, virových kožních papilomů či torpidních ložisek psoriázy.

Na kožní metastázy karcinomu prsu, některé kožní nádory (kožní formy T-lymfomu nebo B-lymfomu, maligní melanom) lze použít lokálně aplikovaný *miltefosin*.

K terapii virových papilomů (zejména condylomata acuminata) se používá *podophyllotoxin* a *imiquimod*.

dacarbazinum

Farmakodynamika: triazenové cytostatikum strukturálně podobné prekurzoru biosyntézy purinů; jeho MÚ není přesně znám, pravděpodobně působí jako antimetabolit a zároveň alkylační látka, v důsledku čehož inhibuje syntézu DNA; je tzv. fázově nespecifický; vylučuje se především močí (50 % v nezměněné formě).

Indikace: Hodgkinovy lymfomy, maligní melanom, sarkomy měkkých tkání.

Kontraindikace: aplikace dětem, gravidita, laktace; opatrnost u útlumu krvetvorby, infekčních onemocnění, těžší poruchy funkce jater nebo ledvin.

Nežádoucí účinky: útlum krvetvorby, nauzea, silné zvracení, nechutenství; méně často flu like syndrom, flush, parestezie v obličeji, alopecie; vzácně stomatitida, hepatotoxicita až hepatocelulární nekróza, anafylaktická reakce; riziko vzniku sekundárních malignit.

Lékové interakce: zvyšuje účinek allopurinolu; jeho toxicitu zvyšují phenobarbital a mercaptopurin.

methotrexatum (ametopterin)

Farmakodynamika: antimetabolit kyseliny listové s antiproliferativním účinkem. Inhibuje aktivitu dihydrofolátreduktázy, která převádí kyselinu listovou na účinný faktor syntézy DNA a účinkuje tak cytostaticky (Fadrhoncová, 1990). Po aplikaci nízkých dávek snižuje rychlost tvorby epiteliálních buněk především v psoriatických ložiscích.

Indikace: těžké formy psoriázy nereagující na jiné způsoby terapie; indikace v onkologii a v revmatologii.

Kontraindikace: akutní infekční onemocnění, imunodeficience, útlum krvetvorby, neléčený deficit kyseliny listové, těžká porucha funkce ledvin nebo jater, podání dětem, gravidita, laktace; opatrnosti je třeba u peptického vředu.

Nežádoucí účinky: nauzea, zvracení, alergické kožní reakce; méně často nechutenství, průjem, gingivitida, stomatitida, GIT ulcerace, zvýšený výskyt virových, bakteriálních nebo mykotických infekcí, útlum krvetvorby (leukopenie, trombocytopenie), akné; vzácné NÚ závislé na dávce: neurotoxicita (únava, bolesti hlavy, horečka, závratě, poruchy vidění), perikarditida, pneumonitida nebo plicní fibróza, nefrotoxicita hepatotoxicita.

Lékové interakce: zvyšuje riziko výskytu tromboembolických NÚ tamoxifenu; jeho plazmatické hladiny zvyšuje ciclosporin; jeho účinek a toxicitu zvyšují kyselina acetylsalicylová a ostatní NSA, mesalazin a jeho proléčiva, probenecid a slabé organické kyseliny (např. β -laktamová antibiotika, sulfonamidy); jeho myelotoxicitu zvyšují ostatní myelotoxická léčiva; jeho hepatotoxicitu zvyšují ostatní hepatotoxická léčiva a alkohol; jeho účinek snižují kyselina listová a leukovorin.

ciclosporinum

Charakteristika: cyklický oligopeptid; účinně inhibuje odpověď lymfocytů T na antigenní podněty, a to blokádou receptorů pro IL-2.

Indikace: těžké formy psoriázy nereagující na jiné způsoby terapie; indikace v revmatologii a jako imunosupresivum při transplantaci.

Kontraindikace: současná terapie tacrolimem nebo její zahájení v odstupu kratším než 12 hodin, nádorové onemocnění (i v anamnéze), premaligní kožní léze, podání dětem, gravidita, laktace; opatrnosti je třeba u infekčních onemocnění (především virových), hypertenze, hyperkalémie, těžší poruchy funkce ledvin nebo jater.

Nežádoucí účinky: hyperplazie dásní, hirsutismus, hypertenze, nefrotoxicita, třes, hyperkalémie, hypomagnezémie, hyperurikémie; méně často nauzea, zvracení, dyspeptické obtíže, hepatotoxicita, zvýšený výskyt virových, bakteriálních nebo mykotických infekcí, bolesti hlavy, hemolyticko-uremický syndrom.

Lékové interakce: prodlužuje biologický poločas digoxinu; zvyšuje plazmatické hladiny methotrexátu; výrazně zvyšuje plazmatické hladiny a myelotoxicitu etoposidu; zvyšuje riziko vzniku myopatie až rhabdomyolýzy při terapii statiny; jeho plazmatické hladiny a toxicitu zvyšují cimetidin, omeprazol, metoclopramid, cisaprid, diltiazem, verapamil, amiodaron, nefazodon, erythromycin, clarithromycin, norfloxacin, ciprofloxacin, quinupristin/dalfopristin, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, inhibitory retrovirových proteáz, bromocriptin, danazol, estrogeny, progestiny, perorální kontraceptiva, vysoké dávky methylprednisolonu, perorální antidiabetika ze skupiny derivátů sulfonylurey, NSA (s výjimkou koxibů), chlorochin, colchicin, allopurinol, acetazolamid a tacrolimus; jeho nefrotoxicitu zvyšují ostatní nefrotoxická léčiva; jeho hepatotoxicitu zvyšují ostatní hepatotoxická léčiva; jeho plazmatické hladiny snižují ticlopidin, barbituráty, carbamazepin, phenytoin, extrakt z třezalky tečkované, orlistat, rifampicin, rifabutin, isoniazid, pyrazinamid, terbinafin, octreotid; současné podávání inhibitorů ACE nebo kalium šetřících diuretik vede ke zvýšení rizika hyperkalémie; současné podávání nifedipinu vede ke zvýšení výskytu hyperplazie dásní; současné podání methoxsalenu nebo současná lokální aplikace methoxsalenu či kamenouhelného dehtu vede ke zvýšení rizika vzniku kožních malignit.

miltefosinum (hexadecylcholin)

Charakteristika: lipofilní cytotoxický derivát fosfolipidů; proniká do buněčné membrány, částečně se vstřebává intaktní kůží, je velmi toxický.

Indikace: kožní metastázy karcinomu prsu u žen i mužů, pokud jsou jiné metody terapie neúčinné nebo kontraindikované.

Kontraindikace: současná radioterapie postižené oblasti, kožní infekce v místě aplikace, aplikace na rozsáhlé plochy nebo hluboko uložené kožní metastázy, aplikace na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí, aplikace dětem, gravidita, laktace.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění, zarudnutí, pocit napětí nebo bolestivost v místě aplikace, suchost kůže; vzácně závažná dermatitida nebo ulcerace až nekróza, symptomy systémové absorpce: nauzea, zvracení, průjem nebo naopak zácpa, leukocytóza, trombocytóza.

fluorouracilum/acidum salicylicum

Farmakodynamika: kombinace fluorovaného pyrimidinového antimetabolitu fluorouracilu a kyseliny salicylové; fluorouracil zasahuje do syntézy nukleových kyselin poruchou vazby mezi DNA a mRNA a samotné syntézy DNA blokádu tvorby thyminu, kyselina salicylová má keratolytický účinek.

Indikace: bradavice.

Kontraindikace: aplikace na poraněnou kůži, na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí, těžká porucha funkce ledvin, aplikace dětem, gravidita, laktace.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení v místě aplikace; méně často zánětlivá reakce v místě aplikace projevující se otokem, zarudnutím a bolestivostí, hypopigmentace kůže v okolí ošetřovaného místa a její následné olupování.

podophyllotoxinum

Farmakodynamika: zastavuje buněčné dělení v premitotické fázi; má keratolytický až keratokaustický účinek; po aplikaci na intaktní kůži se jen minimálně vstřebává.

Indikace: condylomata acuminata.

Kontraindikace: aplikace na poraněnou kůži, aplikace dětem, gravidita, laktace.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění, zarudnutí, otok, bolestivost nebo krvácení v místě aplikace, suchost kůže; méně často poruchy pigmentace, alergické kožní reakce; velmi vzácně symptomy systémové absorpce: GIT poruchy, bolest hlavy, závratě, nespavost.

imiquimodum

Farmakodynamika: indukuje tvorbu cytokinů, především interferonů, nemá přímý protivirový účinek.

Indikace: condylomata acuminata.

Kontraindikace: aplikace na poraněnou kůži, aplikace osobám mladším 18 let; opatrnosti je třeba v graviditě a laktaci.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění, zarudnutí, otok nebo bolestivost v místě aplikace, alergické kožní reakce; méně často hypopigmentace; velmi vzácně symptomy systémové absorpce: flu like syndrom, průjem.

7.8 Antiseboroika a léčiva používaná k terapii akné

Kompendium InfoPharm

7.8.1 Nearomatické retinoidy a jejich analogy

Nearomatické retinoidy (*tretinoin* a *isotretinoin*) a jejich analogy (*adapalen*) zmenšují velikost mazových žláz a vedou k poruše zrání sebocytů, čímž dochází ke snížení produkce mazu až o 90 % a zároveň ke změně jeho složení.

Lokální terapie

Po lokální aplikaci působí keratolyticky a zároveň indukují metaplazii epidermis. Jejich aplikace je vhodná především u komedoniformních a papulózniých forem akné. Na počátku terapie mohou vést k podráždění pokožky a k jejímu zarudnutí, což je však efekt žádoucí, protože záměrem terapie je docílení exfoliace. Není vhodné je používat současně s ozařováním horským sluncem nebo přirozenými slunečními paprsky (i když sluneční záření samotné též léčbě akné prospívá), protože zvyšují vnímavost kůže vůči slunečním paprskům.

Systémová terapie

Perorálně podávaný *isotretinoin* je vhodný pro terapii nejtěžších forem akné. Před zahájením terapie *isotretinoinem* je nezbytné vyloučit graviditu a během terapie je nutné pravidelně provádět některá laboratorní vyšetření. Po celou dobu terapie a nejméně jeden měsíc po jejím ukončení musí ženy ve fertilním věku užívat perorální kontraceptiva.

tretinoinum (kyselina all-trans retinová)

Charakteristika: prostupuje buněčnou membránou a váže se na specifické cytoplazmatické receptory (méně pak na příslušné receptory v buněčném jádře); vede ke zrychlení buněčného dělení v epidermis, zvyšuje permeabilitu kůže, snižuje podíl vody v kůži, zeslabuje rohovitou vrstvu kůže a vyhlazuje ji; zvyšuje citlivost kůže na působení UV záření; má komedolytické účinky, které uvolňují existující komedony a zabraňuje vzniku nových komedonů (Berson, 1999); inhibuje menalogenezi; po lokální aplikaci se efekt projevuje během 6-7 týdnů.

Indikace: lehčí a středně těžké formy *acne vulgaris comedonica* a *papulocomedonica*, *acne venenata* (např. chlorina), *acne medicamentosa* (steroidní).

Kontraindikace: přecitlivělost na retinoidy nebo vitamin A, akutní dermatitida, aplikace na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí, aplikace dětem mladším 12 let, gravidita, laktace; opatrnosti je třeba u seboroické dermatitidy.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace, otoky (zvláště očních víček), hypopigmentace ošetřované kůže, závažná suchost kůže, fotosenzitivita, po nadměrné aplikaci silné podráždění; vzácně hyperpigmentace ošetřované kůže.

Lékové interakce: výskyt jeho NÚ zvyšují vitamin A a retinoidy.

isotretinoinum (kyselina cis-retinová)

Charakteristika: jeho podávání vede k redukcii produkce mazu a objemu mazových žláz, dochází též ke změně složení povrchových lipidů; po perorální terapii se efekt projevuje za 3-4 týdny, po lokální aplikaci za 6-8 týdnů. Po perorálním podání je teratogenní!

Indikace: *Perorálně:* těžké formy acne vulgaris nereagující na jiné způsoby terapie. *Lokálně:* lehčí a středně těžké formy acne vulgaris comedonica a papulocomedonica.

Kontraindikace: *Pro perorální podání:* přecitlivělost na retinoidy nebo vitamin A, hypervitaminóza A, selhání funkce jater nebo ledvin, požívání alkoholu v průběhu terapie, podání dětem mladším 12 let, gravidita, laktace; opatrnosti u hypertriacylglycerolémie. *Pro lokální aplikaci:* viz tretinoin.

Nežádoucí účinky: *Po perorálním podání:* cheilitida, epistaxe, suchost kůže a sliznic, svědění nebo zarudnutí kůže, konjunktivitida, poruchy vidění, bolesti hlavy, bolesti kostí a kloubů, fotosenzitivita, alergické kožní reakce, zvýšení plazmatických hladin celkového cholesterolu a triacylglycerolů, snížení plazmatických hladin HDL-cholesterolu, zvýšení hodnot jaterních transamináz; zánětlivá střevní onemocnění, při současném požívání alkoholu možnost vzniku disulfiramové reakce. *Po lokální aplikaci:* přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace, otoky, fotosenzitivita, po nadměrné aplikaci silné podráždění.

Lékové interakce: *Pro perorální podání:* jeho toxicitu zvyšují vitamin A a retinoidy; současné podávání tetracyklinových antibiotik vede k riziku vzniku nitrolební hypertenze. *Pro lokální aplikaci:* výskyt jeho NÚ zvyšují vitamin A a retinoidy.

adapalenum

Charakteristika: derivát naftoové kyseliny, na rozdíl od tretinoinu se specificky váže pouze na příslušné receptory nacházející se v jádře buněk a neinteraguje s cytosolovými receptory; zvyšuje diferenciaci keratocytů bez epidermální hyperplazie nebo závažnější iritace; snižuje počet komedonů a výrazně omezuje jejich vznik; po lokální aplikaci se efekt projevuje během 1-2 týdnů a maxima dosahuje za 8-12 týdnů. Navíc má protizánětlivý účinek (Wyatt a kol., 2001).

Indikace: lehčí a středně těžké formy acne vulgaris comedonica a papulocomedonica.

Kontraindikace: viz tretinoin.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění nebo zarudnutí v místě aplikace, suchost kůže; vzácně fotosenzitivita.

7.8.2 Benzoylperoxid

benzoylis peroxidum (benzoylperoxid)

Charakteristika: LČ působící oxidačním mechanismem. Má silný antibakteriální účinek, působí bakteriostaticky až baktericidně. Má komedolytické a mírné protizánětlivé účinky. Urychluje olupování rohové vrstvy epidermis a snižuje produkci kožního mazu. Jeho fototoxický účinek je menší než u retinoidů a na rozdíl od nich může být používán v graviditě.

Indikace: lehčí a středně těžké formy acne vulgaris comedonica a papulopustulosa.

Kontraindikace: aplikace na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí a do okolí očí (je dráždivý).

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace, fotosenzitivita; po dlouhodobější aplikaci suchost kůže.

7.8.3 Kyselina azelaová

acidum azelaicum (kyselina azelaová)

Charakteristika: dikarboxylová kyselina s devíti uhlíky; má antibakteriální účinek (omezuje růst intrafolikulárně se vyskytujících bakterií *Propionibacterium acnes* a koagulázanegativních stafylokoků), inhibuje některé enzymy (tyrosinázu, 5 α -reduktázu a DNA-polymerázu) a má přímý vliv na folikulární keratinizaci. Výhodou je netoxičita, absence alergických a fototoxických reakcí.

Indikace: lehčí a středně těžké formy *acne vulgaris* comedonica, papulopustulosa a nodulocystica.

Kontraindikace: aplikace na sliznice nebo do jejich bezprostředního okolí.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace, suchost a olupování kůže, hypopigmentace.

7.8.4 Antiseptika, antibiotika, chemoterapeutika a antimykotika

Lokálně aplikovaná antiseptika působí bakteriostaticky a jejich použití je vhodné u lehčích forem akné. Používají se vhodné lékové formy derivátů fenolu (*hexachlorophen*, *triclosan*) nebo antiseptika ze skupiny slabých kyselin. K dalším léčivům, která působí antisepticky, tlumí sekreci mazových žláz a mají antiseboroický účinek, patří dehty (*lithantracis pix*), které však mohou mít aknegenní efekt, *ichthamol*, sloučeniny rtuti (*hydrargyri amidochloridum*) a některé soli zinku (*zinci hyaluronas*). Tato léčiva se aplikují ve formě zásypů, roztoků, past, masťů nebo gelů. Některá léčiva (*lithantracis pix*, *tinctura carbonis detergens*) lze aplikovat ve formě roztoků ve *spiritus saponis kalini* u seboroické dermatitidy ve kštici.

Lokálně aplikovaná antibiotika ze skupiny makrolidů, linkosamidů a tetracyklinů působí bakteriostaticky až baktericidně na mikroorganismy, které hrají významnou roli v etiopatogenezi akné. Inhibují především *Propionibacterium acnes*, které produkuje lipázu, a vede tak k lipolýze kožního mazu za vzniku mastných kyselin, jež působí dráždivě. Senzibilizační účinek těchto atb je obvykle velmi malý. Dlouhodobá lokální terapie může vést ke vzniku rezistence, avšak po několikátýdenním přerušení aplikace se obvykle citlivost mikroorganismů na atb opět obnovuje. Při terapii papulopustulózních forem akné se nejčastěji používá lokálně aplikovaný *erythromycin* nebo *clindamycin*, případně *acidum fusidicum*. Z lokálně aplikovaných chemoterapeutik se používá *metronidazol* k terapii *acne rosacea* nebo periorální dermatitidy.

Lokálně aplikovaná imidazolová antimykotika mají široké spektrum antifungálního účinku a působí zároveň bakteriostaticky na některé G+ bakterie. Příznivě působí u seboroické dermatitidy ve kštici a na jiných ochlupených částech těla, a to patrně inhibicí kvasinek rodu *Pityrosporum ovale*. Aplikují se obvykle ve formě šamponu, a to na začátku terapie 2x týdně, později 1x za 1-2 týdny. V případě seboroické dermatitidy na neochlupených částech těla je lze aplikovat i ve formě roztoků či krémů (případně gelů). Nejčastěji se používá *ketoconazol*, *bifonazol*, *clotrimazol*, *econazol*, *flutrimazol* a *ciclopirox olamin*. *Clotrimazol* se dále používá k terapii *acne vulgaris*, zejména její papulopustulózní a pustulózní formy, účinný je též u *acne rosacea* a periorální dermatitidy.

zinci hyaluronas (hyaluronát zinečnatý)

Charakteristika: zinečnatá sůl kyseliny hyaluronové; soli zinku mají mírný protizánětlivý, adstringentní a antiseptický účinek, inhibují lipázu produkovanou *Propionibacterium acnes*; kyselina hyaluronová a její soli zajišťují pružnost a pevnost kůže, zlepšují lokální prokrvení a urychlují obnovování tkáně.

Indikace: lehké a středně těžké formy acne vulgaris comedonica a papulopustulosa.

Kontraindikace: přecitlivělost.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení nebo zarudnutí v místě aplikace, u pacientů s citlivou a suchou pokožkou pocit napětí kůže.

7.8.5 Léčiva s antiandrogenním účinkem

Při terapii akné u žen ve fertilním věku jsou vhodné perorální přípravky obsahující antiandrogeny nebo progestiny s antiandrogenním účinkem kombinované s estrogeny.

Indikace: lehké až středně těžké formy hirsutismu, androgenní alopecie, akné nebo seborey u žen, které si zároveň přejí užívat hormonální kontracepci.

Kontraindikace: přecitlivělost, estrogen-dependentní nádory, akutní nebo závažné chronické onemocnění jater, tromboflebitida nebo tromboembolické onemocnění, děložní krvácení nebo krvácení z močového ústrojí neznámé etiologie, pokročilá srdeční nedostatečnost, závažné cerebrovaskulární nebo koronární onemocnění, těžší porucha funkce jater; opatrnost u stavů spojených se zvýšeným rizikem tromboembolických komplikací (pozitivní rodinná anamnéza, věk nad 35 let, kouření, obezita, těžké poruchy lipidového metabolismu, hypertenze, valvulární srdeční vada, fibrilace síní, delší imobilizace, rozsáhlý chirurgický výkon, jakýkoli chirurgický výkon na dolních končetinách), u benigních nádorů prsu, karcinomu prsu v rodinné anamnéze, u epilepsie, deprese, migrény, diabetu, onemocnění žlučníku, u poruch funkce jater, u herpes gestationis nebo zhoršení otosklerózy v průběhu gravidity v anamnéze.

Nežádoucí účinky: nauzea, zvracení, bolesti břicha, únava, slabost, závratě, retence tekutin s otoky, pocit napětí a bolestivost prsů, zvětšení prsů, změny intenzity a délky trvání menstruačního krvácení, špinění, krvácení z průniku; méně často průjem, změny tělesné hmotnosti, bolesti hlavy (vzácně až migrenózní záchvat), vaginální kandidóza nebo vaginitida, změny libida, intolerance kontaktních čoček, alergické kožní reakce; vzácně zvýšení krevního tlaku, deprese; velmi vzácně tromboembolické komplikace, cholestatická žloutenka, fokální nodulární hyperplazie jater, jaterní adenomatóza až hepatocelulární karcinom, mírné zvýšení rizika vzniku nádorů prsu.

cyproteroni acetat/ethinylestradiolum

Charakteristika: cyproteron acetát je antiandrogen s progestinovým účinkem; nízké dávky mají dobrý účinek u akné, seboroické dermatitidy a některých forem alopecie u žen.

Lékové interakce: cyproteron může snižovat účinek perorálních antidiabetik a inzulínu; kontracepční účinek ethinylestradiolu snižují phenobarbital, phenytoin, primidon, carbamazepin, rifampicin a rifabutin, snižovat ho mohou i některá antibiotika (např. aminopeniciliny nebo tetracykly).

norgestimatum/ethinylestradiolum

Charakteristika: norgestimat je progestin III. generace, jeho kombinace s ethinylestradiolem zvyšuje hladiny SHBG, což vede ke snížení plazmatických hladin volného testosteronu a ke klinickému zlepšení projevů acne vulgaris.

Lékové interakce: ethinylestradiol v kombinaci s norgestimatem zvyšuje účinek kortikosteroidů; norgestimat i ethinylestradiol zvyšují plazmatické hladiny ciclosporinu; účinek norgestimatu snižují phenobarbital, phenytoin, primidon, carbamazepin, rifampicin a rifabutin.

7.9 Antipruriginóza a adstringencia

Kompendium InfoPharm

Svědění je subjektivně velmi nepříjemný symptom, který doprovází celou řadu dermatologických onemocnění. Protisvědivého účinku lze dosáhnout několikerým způsobem. Svědivý pocit se nahradí pocitem jiným, který nad svědivým převládne, např. chladem nebo horkem. Jindy lze svědivý pocit potlačit anestezií nervových zakončení, některými keratolytiky, promašťováním kůže, prostředky rehydratačními nebo odnímajícími vlhkost.

Antipruriginóza představují skupinu symptomaticky působících léčiv snižujících nocicepci svědění. Mezi ně patří:

➔ **perorální nebo injekční aplikace antihistaminik.**

V ambulantní terapii se dává přednost léčivům s nižším sedativním účinkem (*cetirizin, loratadin, mizolastin, terfenadin*), která umožňují pacientovi plně se věnovat své pracovní činnosti, včetně řízení motorových vozidel. U pacientů, které je třeba zklidnit, umožnit jim spánek, je výhodné použít antihistaminika se sedativním účinkem (*bisulepin, clemastin, cyproheptadin, dimetinden, promethazin*). Všechna tato celkově podávaná léčiva zlepšují kvalitu života pacienta.

Celková terapie se doplňuje lokální aplikací chladivě působících léčiv. U nemocí vyznačujících se značnou suchostí kůže (ichtyóza, atopická dermatitida) se doporučuje uklidňující koupel v teplé vodě s přísadou oleje, např. slunečnicového či sójového. Pacient by nikdy neměl při vysoušení kůže třít.

V ČR byly donedávna předepisovány magistraliter přípravky, které obsahovaly v chladivých základech např. kafr, fenol, mentol, β -naftol nebo thymol.

➔ **lokální antihistaminika** (např. *dimetinden, diphenhydramin*).

➔ **lokální anestetika** (*lidocain, cinchocain*).

Adstringencia jsou lokálně působící látky, které mají poměrně výrazný protisvědivý, chladivý a mírný antiseptický účinek. Zároveň snižují sekreci potu a tlumí exsudaci. Při styku s krví tvoří krusty, povrch epidermis zpevňují „vyčiněním“. Jejich resorpce je sice u většiny z nich nepatrná, přesto se nedoporučuje aplikace na příliš rozsáhlé či poraněné plochy. Vysokou toxicitu způsobenou resorpcí má především zásaditý galan bizmutitý (*bismuthi subgallas*), *resorcinol*, fenol a fenolické látky. Nízkou toxicitu má síran (kamenec) hlinito-draselný (*kalii alumini sulfas*), komplexní acetotartrat hlinitý (*aluminii acetotartras*), *tannin*, dubová kůra. V dermatologii se v současné době používají prakticky pouze některé soli hliníku (*aluminii acetotartras, aluminii acetatas*), které mají mírně kyselou reakci a jsou dobře tolerovány. Adstringentní účinek má též odvar dubové kůry a *tannin*. Roztoky tanninu a jejich kombinace se solemi hliníku (tzv. Jarisch-tannin) se stále využívají k terapii a především k prevenci vzniku mokvavých dermatitid. Nevýhodou roztoků tanninu je jejich nízká stabilita.

7.9.1 Lokální antihistaminika

Charakteristika: sedativní H₁-antihistaminika s výrazným protisvědčivým účinkem, s lokálně anestetickým účinkem a dobrou tolerancí. Mohou se aplikovat samostatně nebo v kombinaci se systémovými antihistaminiky.

Indikace: svědivé lokalizované dermatózy (po bodnutí hmyzem), solární dermatitida I. stupně malého rozsahu, popáleniny I. stupně malého rozsahu.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na poraněnou kůži, sliznice či do jejich bezprostředního okolí, aplikace dětem mladším 6 měsíců; opatrnosti při aplikaci na rozsáhlejší plochy (může vést k resorpční toxicitě), v graviditě a laktaci.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, zarudnutí v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce, některá mohou vyvolávat fotosenzitivitu (diphenhydramin, dimetinden), proto je ošetřované plochy nutno chránit před slunečním zářením.

diphenhydramini hydrochloridum
dimetindeni maleas
tripelennamini hydrochloridum

7.9.2 Lokální anestetika

Farmakodynamika: amidová lokální anestetika; vyvolávají reverzibilní blokádu šíření vzruchu nervovým vláknem tím, že brání vstupu sodíkových iontů přes membránu nervového vlákna.

Indikace: svědivé nebo bolestivé lokalizované dermatózy (např. po bodnutí hmyzem), solární dermatitida I. stupně malého rozsahu, popáleniny I. stupně malého rozsahu; k lokální anestezii u drobných chirurgických zákroků (lidocain).

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na rozsáhlé, zanícené, infekční plochy, protože jejich resorpční schopnost je vysoká; opatrnost u dětí mladších 2 let, v graviditě a laktaci.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, zarudnutí v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce.

lidocainum

Charakteristika: po aplikaci na kůži nebo sliznice účinek nastupuje během 5-10 minut a přetrvává přibližně 2 hodiny.

cinchocaini hydrochloridum (dibucaïn)

Charakteristika: po aplikaci na kůži nebo sliznice účinek nastupuje do 15 minut a přetrvává přibližně 3 hodiny.

7.9.3 Léčiva používaná k mírnění svědění u atopické dermatitidy

Jednou z příčin generalizovaného svědění u pacientů s atopickou dermatitidou je deficit esenciálních mastných kyselin, především kyseliny linolové a gama-linolenové neboli gamolenové. Suplementace kyselinou gamolenovou vede ke snížení svědění u atopiků. Účinek nastupuje pozvolna a klinické zlepšení se projevuje obvykle za 8-12 týdnů terapie. Po nástupu terapeutického účinku lze podávání ukončit nebo dávku redukovat.

acidum gamolenicum (kyselina gamolenová)

Charakteristika: mastná polynenasycená kyselina obsažená v oleji z pupalky dvouleté; normalizuje deficit nenasycených mastných kyselin v kůži u atopiků a vede ke zmírnění svědění.

Indikace: PL u generalizovaného svědění doprovázejícího atopickou dermatitidu.

Kontraindikace: přecitlivělost, děti mladší 1 roku; opatrnost v 1. trimestru gravidity.

Nežádoucí účinky: vzácně nauzea, poruchy trávení, bolesti hlavy.

7.9.4 Adstringencia

aluminii acetotartras (acetotartrat hlinitý)

Charakteristika: působí adstringentně, chladivě, protisvědivě a slabě antisepticky, snižuje vylučování potu a tlumí exsudaci.

Indikace: svědivé lokalizované dermatózy (např. po bodnutí hmyzem), solární dermatitida I. stupně malého rozsahu, popáleniny nebo omrzliny I. stupně malého rozsahu, PL u drobných ran, dekubitů nebo pórůzových otoků, profylaxe intertriga.

Kontraindikace: přecitlivělost, infekce v místě aplikace, aplikace na poraněnou kůži, na sliznici nebo do jejich bezprostředního okolí.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení nebo zarudnutí v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce.

7.10 Vazodilatancia a venofarmaka

Kompendium InfoPharm

Vazodilatancia a venofarmaka ovlivňují svým působením na cévní stěnu dostupnost kyslíku v periferních tkáních. Účinek vazodilatancií se nemůže dostavit, pokud jsou žíly postiženy aterosklerózou. Venofarmaka tonizují cévní stěnu, snižují její permeabilitu (protiedémový účinek) a příznivě ovlivňují hemokoagulaci. Některá z nich mají také příznivý vliv na reologické vlastnosti krve.

7.10.1 Vazodilatancia

Vazodilatancia rozšiřují průsvit cév různými mechanismy. Mohou působit centrálně (na nervy cév a ganglia), na neurotransmitery nebo přímo na hladké svalstvo cévní. Periferní účinek mají α -sympatolytika a β_2 -sympatomimetika, purinové deriváty (např. *pentoxifyllin*), kyselina nikotinová a její deriváty (např. *xantinoli nicotinas*) a některá další léčiva (např. *naftidrofuryl*). Velmi intenzivní vazodilatační účinek má injekční aplikace *alprostadilu*, která je indikována u těžké formy ischemické choroby dolních končetin a především u tzv. diabetické nohy. Alprostadil se aplikuje buď samotný nebo ve formě komplexu s *alfadexam*.

Systémová terapie

Systémové podání vazodilatancií je indikováno u funkčních angiopatií a organických nemocí končetinových tepen (Raynaudova fenoménu, omrzlin, bérkových vředů arteriovenózní etiologie), u nehojících se tepelných nebo chladových či postradiačních kožních traumat a u dekubitů. Některá vazodilatancia mají též reologický efekt (Fadrhonicová, 1990).

Lokální terapie

Lokální aplikaci vazodilatancií lze použít k podpůrné místní terapii bolestivých poúrazových kožních ložisek nebo bolestivého okolí bérkových vředů smíšené etiologie. Působí též u myalgií, tendovaginitid a dalších zánětlivých stavů. Monokomponentní lokální vazodilatancia se používají pouze v omezené míře, často jsou však součástí přípravků obsahujících nesteroidní antiflogistika. Zcela odlišnou indikaci má vazodilatačně působící *minoxidil*.

minoxidilum

Farmakodynamika: přímo působící vazodilatans; zvyšuje průtok krve v oblasti vlasových folikulů, což vede ke stimulaci „odpočívajících“ vlasových folikulů a následně pak k růstu vlasů; po přerušení aplikace dochází během 3-4 měsíců k opětovnému vypadávání vlasů.

Indikace: androgenně podmíněná alopecie.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na poraněnou kůži, aplikace osobám mladším 18 let; opatrnosti je třeba u osob starších 65 let, v graviditě a laktaci.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení nebo zarudnutí v místě aplikace; vzácně folikulitida, zhoršení alopecie, hypertrichóza na jiných než ošetřovaných místech, alergické kožní reakce, symptomy systémové absorpce: retence sodíku a vody, hypotenze, poruchy srdečního rytmu, bolesti hlavy, návaly horka, poruchy vidění.

7.10.2 Venofarmaka

Venofarmaka působí protiedémově a venotonicky, některá z nich ovlivňují hemokoagulaci (antiagregačním nebo antikoagulačním účinkem).

Ze širšího pohledu se dělí obvykle na 3 skupiny:

- Léčiva redukující edém (saluretika) (Fadrhoncová, 1990), nebo předcházející jeho vzniku (*escin*, flavonoidy, *calcii dobesilas*, *tribenosid*).
- Léčiva tonizující přímo cévní stěny (*diosmin*, *dihydroergotamin*, sympatomimetika).
- Léčiva ovlivňující hemokoagulaci (heparin, heparinoid) (Fadrhoncová, 1990).

Systémově podávaná venofarmaka se používají u primární a sekundární žilní nedostatečnosti, místních otoků dolních končetin poúrazového nebo lymfatického původu, mikroangiopatie, u stavů se zvýšenou fragilitou kapilár a u hemoroidů. K nejčastěji používaným venofarmakům patří *oxerutin*, *troxerutin*, *escin*, *calcii dobesilas* a *tribenosid*. Používají se buď v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími LČ, např. nesteroidními antiflogistiky, nebo se současnou lokální aplikací venofarmak či nesteroidních antiflogistik.

Lokálně aplikovaná venofarmaka se využívají jako PL u chronické žilní nedostatečnosti, tromboflebitidy při varikózním komplexu, u poúrazových zánětů, otoků nebo hematomů. U závažnějších stavů je lze aplikovat formou okluzivního obvazu nebo se současně podávají systémově. K nejčastěji používaným lokálním venofarmakům patří *oxerutin*, *escin* a *calcii dobesilas*.

K lokální aplikaci se v dermatologii používají též *heparin* a heparinoidy. Po jejich aplikaci dochází k rychlejší resorpci hematomů, exsudátů a infiltrátů a tím ke snadnější regeneraci traumaticky změněné tkáně.

escinum

Charakteristika: směs tvořená především částečně esterifikovanými triterpenickými glykosidy; má protizánětlivé, protiedémové a venoprotektivní účinky.

Indikace: PL u chronické žilní nedostatečnosti, tromboflebitidy při varikózním komplexu, u poúrazových zánětů, otoků nebo hematomů; ošetření flebitid po aplikaci injekcí nebo infuzí.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na poraněnou kůži nebo na sliznice, *p.o. podání:* krvácivé stavy, tromboembolická choroba, těžká porucha funkce ledvin, 1. trimestr gravidity.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení nebo zarudnutí v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce. *Po p.o. podání* nauzea, zvracení, bolest žaludku, po podávání vyšších dávek nefrotoxicita.

Lékové interakce: může zvyšovat účinek perorálních antikoagulancií a nefrotoxicitu aminoglykosidových atb.

oxerutinum

Charakteristika: směs semisyntetických derivátů bioflavonoidu rutinu obsahující min. 45% troxerutinu; má protiedémový a venoprotektivní účinek, snižuje propustnost kapilár, má mírný antiagregační účinek a vede ke zvýšení deformability erytrocytů.

Indikace: PL u nedostatečnosti žil dolních končetin, poúrazových zánětů, otoků nebo hematomů; bolestivé stavy po skleroterapii.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na poraněnou kůži nebo na sliznice. *P.o. podání* dětem mladším 12 let, laktace.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení nebo zarudnutí v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce. *Po p.o. podání* nauzea, průjem, bolesti hlavy, návaly horka.

calcii dobesilas (dobesilan vápenatý)

Charakteristika: vápenatá sůl kyseliny dihydroxybenzensulfonové; má protizánětlivý účinek a snižuje propustnost kapilár.

Indikace: jako oxerutin, navíc ošetření flebitid po aplikaci injekcí nebo infuzí; hemoroidy.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na poraněnou kůži nebo na sliznice; *p.o. podání* dětem, gravidita a laktace (pro nedostatek zkušeností).

Nežádoucí účinky: pálení, zarudnutí v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce. *Po p.o. podání* nauzea, zvracení, bolest břicha, bolesti hlavy, eozinofilie a neutrofilie.

heparinum natricum

Charakteristika: kyselý mukopolysacharid (Fadrhoncová, 1990), působí antikoagulačně, protizánětlivě a protiedémově, aktivuje histaminázu, a urychluje tak biodegradaci histaminu; po aplikaci na intaktní kůži se prakticky nevstřebává, míra vstřebání se zvyšuje při použití vyšších koncentrací nebo při aplikaci na poraněnou kůži či na sliznice.

Indikace: PL u chronické žilní nedostatečnosti, tromboflebitidy při varikózním komplexu, u poúrazových zánětů, otoků nebo hematomů, u hypertrofických jizev nebo keloidů; bolestivé stavy po skleroterapii, ošetření flebitid po aplikaci injekcí nebo infuzí.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace na poraněnou, zanícenou kůži či na sliznice.

Nežádoucí účinky: pálení, zarudnutí v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce.

heparinoidum

Charakteristika: polysulfonovaná makromolekulární látka s výrazným antikoagulačním účinkem, s mírným účinkem protizánětlivým a protiedémovým.

I, KI, NÚ viz heparin.

glycosaminoglycani polysulfas

Charakteristika: semisyntetický sulfonovaný mukopolysacharid.

I, KI, NÚ viz heparin.

natrii pentosani polysulfas (sodná sůl pentosan polysulfátu)

Charakteristika: vysokomolekulární sulfonovaný mukopolysacharid rostlinného původu.

I, KI, NÚ viz heparin.

7.11 Proteolytické enzymy, epitelizancia a další léčiva používaná k terapii vředů a ran

Kompendium InfoPharm

Převážná většina ulcerací jsou ulcerace venózní etiologie, u kterých se jako hlavní a nedílná součást terapie používá kompresivní obvaz upravující hemodynamické podmínky oblasti dolních končetin, ve kterých se venózní vřed nachází.

Ránu je nezbytné **zbavit nekrotické tkáně**. Nekrotické zbytky nebo eschary je nutné předem navlhčit sterilním fyziologickým roztokem nebo 0,1% vodným roztokem chloraminu T (*tosylchloramidum natrium*). Proteolytické enzymy ve vhodné lékové formě (zásyp nebo mast) se aplikují nejlépe 1x denně. Na takto ošetřenou ránu se přiloží zvlhčená sterilní hydrofilní gáza. Při každém převazu je nutné zbavit lézi zbylé masti i buněčného detritu, čehož se docílí koupelí ve slabě růžovém roztoku hypermanganu a mechanickým odstraňováním pomocí zvlhčené gázy. K ošetření silně mokvajících ran je vhodnější použít polysacharidy, které mají schopnost odsávat exsudát a bránit jeho další tvorbě.

Po vyčištění spodiny lze aplikovat látky podporující granulaci a následně použít epitelizancia. Používá se bílá vazelína obsahující 3-5 % kyseliny borité, kyselinu salicylovou v keratoplastické koncentraci (do 2-5 %) nebo 5-20 % rybího oleje. Dále se mohou aplikovat masti obsahující dusičnan stříbrný (*argenti nitras*), azuleny, anabolické steroidy nebo kyselinu pantothenovou (*acidum pantothenicum*). Peruánský balzám (*balsamum peruvianum*) přidávaný do mastí bývá při delším používání častým kontaktním alergenem. Na komplexní systémovou a především lokální léčbu navazuje množství fyzikálních léčebných metod.

7.11.1 Proteolytické enzymy

Proteolytické enzymy jsou látky bílkovinného charakteru získávané ze zvířecích tkání nebo orgánů. Využívají se především *kolagenáza* a *fibrinolysin*. Po lokální aplikaci vedou k lýze nekrotické tkáně, aniž by poškozovaly zdravé buňky (ty obsahují na buněčných membránách inhibitory enzymů). Jejich účinek se zvyšuje při kombinaci s dalšími enzymy, které působí na DNA (deoxyribonukleáza).

Indikace: terapie ulcerací, dekubitů, diabetických gangrén menšího rozsahu a k očištění povleklých nekrotických ran.

Kontraindikace: aplikace na rozsáhlé plochy, nevhodné na exulcerované tumory.

Nežádoucí účinky: po aplikaci do ran nebo vředů mohou lokálně dráždit a zvyšovat bolestivost v místě aplikace.

fibrinolysinum/deoxyribonucleasum (fibrinolysin/deoxyribonukleáza)

Charakteristika: kombinace fibrinolysinu (plazminu), což je proteolytický enzym štěpící fibrin, fibrinogen a krevní bílkoviny, a deoxyribonukleázy štěpící DNA.

collagenasum (kolagenáza)

Charakteristika: proteolytický enzym štěpící nekrotickou tkáň, hnís a fibrin.

7.11.2 Polysacharidy

cellulosum (celulóza)

Charakteristika: makromolekulární látka s vysokou schopností bobtnat a odsávat exsudát a tekutiny. Je to inertní léčivo nerozpustné ve vodě. Působí antiedematózně a brání vzniku krust na povrchu rány. Vedle tekutiny má schopnost vázat též mikroorganismy. Indukuje proces granulace a podporuje hojení. Podmínkou jejího účinku je zvýšená exsudace rány nebo vředu. Jakmile exsudace ustane, je nutné přejít na jiné způsoby léčby.

Indikace: silně mokvající vředy, bérčové vředy, dekubity, poúrazové nebo pooperační rány, včetně stavů doprovázených sekundární infekcí.

Kontraindikace: přecitlivělost, suché nebo nekrotické léze. Nevhodná je její aplikace do dutin nebo píštělí.

Nežádoucí účinky: přechodné podráždění nebo zvýšená bolestivost v místě aplikace způsobená tím, že odsávání exsudátu je rychlé.

7.11.3 Epitelizancia

Epitelizancia jsou LČ různé chemické struktury, jejichž společnou vlastností je schopnost příznivě ovlivnit hojení defektů ve třetí fázi, tj. překrytí defektu epitelem. Mírné epitelizační účinky má celá řada léčiv, např. *vitamin A*, *vitaminy skupiny B*, *vitamin E*, *kyselina pantothenová* a její deriváty, *extrakt heřmánku*, *azulen* a jeho deriváty, i roztoky hypermanganu nebo chloraminu.

Jako epitelizancia se v současné době hojně používají obvazy složené z polyuretanu a adsorpční vrstvy, kterou nejčastěji bývá želatina, pektin, sodná sůl karboxymethylcelulózy, polyisobutylem a algináty. Tyto látky vytvářejí s vodou transparentní gely, které mají chladivý, mírný protizánětlivý a protisvědivý účinek. Jejich aplikace je doprovázena urychlením epitelizace (dostatečná vlhkost a mírně kyselé pH). Další jejich důležitou vlastností je inhibice růstu bakterií.

Zcela nový typ léčiva představuje rekombinantní lidský destičkový růstový faktor *becaplermin*.

becaplerminum

Charakteristika: rekombinantně připravený lidský destičkový růstový faktor získávaný pomocí *Saccharomyces cerevisiae*; jeho lokální aplikace vede k podpoře chemotaktické atrakce a proliferace buněk účastnících se regenerace postižené tkáně.

Indikace: podpora granulace u hlubokých neuropatických diabetických vředů nepřesahujících velikost 5 cm².

Kontraindikace: přecitlivělost, kožní nádorové onemocnění v místě aplikace nebo v jeho okolí, aplikace osobám mladším 18 let, gravidita a laktace (pro nedostatek zkušeností); opatrnost při aplikaci na infikované plochy (vždy je nutná předchozí antibakteriální terapie).

Nežádoucí účinky: pálení, zarudnutí v místě aplikace; vzácně bulózní erupce, otoky, kožní ulcerace.

retinolum (vitamin A)

Charakteristika: má mírný epitelizační účinek, mírně urychluje granulaci.

Indikace: PL u nehojících se ran s nedostatečnou epitelizací, u píštělí, bércových vředů, dekubitů, drobných popálenin, erozí či ragád, profylaxe opruzenin.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace do bezprostředního okolí očí.

Nežádoucí účinky: přechodné pálení, svědění, zarudnutí v místě aplikace.

 α -tocoferolum (vitamin E)

Charakteristika: má výrazný antioxidační a mírný epitelizační účinek.

Indikace: PL u bércových vředů nebo dekubitů.

KI, NÚ: viz retinol

dexpanthenolum

Charakteristika: vitamin skupiny B s mírným epitelizačním účinkem.

Indikace: PL u nehojících se operačních ran, ragád, análních fisur, bércových vředů a dekubitů, u povrchových neinfikovaných mechanických nebo termických kožních traumat.

Kontraindikace: přecitlivělost.

Nežádoucí účinky: podráždění v místě aplikace; velmi vzácně alergické kožní reakce.

calcii pantothenas

Charakteristika: vápenatá sůl vitaminu skupiny B; urychluje hojení mechanických a termických kožních traumat.

Indikace: PL u nehojících se operačních ran, ragád, análních fisur, bércových vředů a dekubitů, u dermatitid a kožních ulcerací vzniklých po radioterapii, u povrchových neinfikovaných mechanických nebo termických kožních traumat.

KI, NÚ: viz dexpanthenol

matricariae extractum siccum (chamomillae extractum siccum)

Charakteristika: extrakt heřmánku pravého *Matricaria recutita*, obsahující flavonoidy (především apigenin), alfa-bisabolol, matricin a jeho degradační produkt chamazulen a polyinové spirodicykloethery; má mírný bakteriostatický, protizánětlivý a lokálně anestetický účinek.

Indikace: PL u drobných zanícených ran nebo zánětů kůže, u solární nebo postiradiační dermatitidy, u bércových vředů a dekubitů; zánětlivé afekce v oblasti rtů nebo v oblasti prsních bradavek u kojících matek; opruzeniny nebo plenková dermatitida u kojenců, záněty kůže a sliznice v anogenitální oblasti.

Kontraindikace: přecitlivělost na heřmánek a azuleny, aplikace do bezprostředního okolí očí.

Nežádoucí účinky: vzácně pálení, zarudnutí v místě aplikace, alergické kožní reakce.

zinci hyaluronas (hyaluronát zinečnatý)

Charakteristika: kyselina hyaluronová a její soli zajišťují pružnost a pevnost kůže, zlepšují lokální prokrvení a urychlují obnovování tkáně; soli zinku mají mírný protizánětlivý, adstringentní a antiseptický účinek.

Indikace: PL u nehojících se infikovaných ran, bércových vředů a dekubitů; terapie akné.

Kontraindikace: přecitlivělost, aplikace dětem (pro nedostatek zkušeností).

Nežádoucí účinky: pálení, zarudnutí v místě aplikace.

apilac cryodessicatum

Charakteristika: tzv. mateří kašička produkovaná včelami *Apis mellifica* obsahující komplex látek s mírnými antiseptickými, epitelizačními a granulačními účinky.

Indikace: PL u nehojících se bércových vředů a dekubitů.

Kontraindikace: přecitlivělost.

Nežádoucí účinky: pálení, svědění, bolestivost v místě aplikace, alergické kožní reakce.

bismuthi tribromphenolas (tribromfenolat bizmutitý)

Charakteristika: má mírný antiseptický a epitelizační účinek.

Indikace: PL u nehojících se bércových vředů, dekubitů nebo zanícených potních žláz.

Kontraindikace: přecitlivělost.

Nežádoucí účinky: pálení, svědění v místě aplikace; vzácně alergické kožní reakce.

7.12 Fotoprotektivní léčiva

Kompendium InfoPharm

Fotoprotektivní látky chrání kůži před negativním působením buď paprsků celého spektra slunečního záření (*zinci oxidum*, *calcii carbonas*, *talcum*, *titanii dioxidum*), nebo slunečního záření určitých vlnových délek.

Fotoprotektivní látky se dělí na filtry bránící průniku erytemogenních paprsků UVB (280-320 nm) a filtry nedovolující průnik pigmentotvorným UVA paprskům (320-400 nm). V poslední době se klade důraz i na ochranu před UVC zářením (<280 nm) v souvislosti se změnami v ozonové vrstvě.

UVB paprsky způsobují v kůži zánětlivé změny provázené biochemickými pochody ovlivňujícími cévy, zejména cévní endotel, a podněcují tvorbu nového pigmentu melaninu v dendritických buňkách melanocytech. Melanin je předáván keratinocytům a společně s již v buňkách existujícím pigmentem tvoří přirozenou ochranu kůže. **UVA paprsky** působí na již dříve v kůži se vyskytující, redukcí odbarvený melanin a navozují okamžitou pigmentaci. U osob neschopných tvořit větší množství melaninu vzniká ovlivněním DNA zvýšené buněčné dělení a zrychlená keratinizace. Navíc v důsledku nadměrného ozařování kůže dochází k degenerativním změnám vaziva, stárnutí kůže a poškození DNA, které může vést k mutacím genetické informace a ke vzniku nádorového bujení.

Cílem fotoprotektivních léčiv je zabránit důsledkům působení zejména UV záření na kůži a u pacientů s fotoalergickými nebo fototoxickými reakcemi pak případně i působení záření z oblasti viditelného spektra. Tyto látky většinou absorbují paprsky a mění světelnou energii na tepelnou. UVB paprsky filtrují a erytému brání benzofenony, deriváty kyseliny p-aminobenzoové (resp. hydroxybenzoové), kyseliny salicylové, deriváty kafru a estery kyseliny p-methoxyskořicové. Erytému brání též *tannin*, *chinini sulfas*, *phenylis salicylas*, přičemž umožňují vytvoření pigmentace.

V poslední době se začínají uplatňovat i látky, působící na bázi spojené s odražením paprsků. Patří mezi ně oxid titaničitý (*titanii dioxidum*) a oxid zinečnatý (*zinci oxidum*). Jejich nevýhodou je kosmetický vzhled po natření (nepravidelné zabarvení kůže aj.).

Určitý fotoprotektivní efekt mají perorálně podávané karotenoidy (např. *betacaroten*) absorbující jen malé množství UVB.

betacarotenum

Charakteristika: provitamin A, v tucích rozpustná látka; koncentruje se v játrech a kůži, absorbuje UV záření.

Indikace: profylaxe fotosenzitivních reakcí u citlivých osob nebo u pacientů s erythropoetickou protoporfyrií.

Kontraindikace: přecitlivělost, hypervitaminóza A, podávání dávek vyšších než 30 mg denně v graviditě; opatrnosti je třeba u těžké poruchy funkce jater nebo ledvin.

Nežádoucí účinky: oranžovožluté zabarvení kůže (rozvíjí se během 2-6 týdnů terapie); vzácně průjem, závratě, bolesti kloubů.

8 TABULKY ÚČINNÝCH LÁTEK A DOSTUPNÝCH PŘÍPRAVKŮ K 1.1.2006

Antiseptika a dezinficiencia	
Acidum boricum	Solutio Jarisch (magistraliter) Ung. acidi borici 3% Herbacos- Bofarma ung
Acidum salicylicum	Ondřejova mast HBF Spofaplast 180 náplast na kuří oka emp Verumal sol Duofilm liq Kerasal ung Saloxyl ung
Hydrogenii peroxidum	Hydrogenii peroxidum 3% liq (magistraliter) Peroxid vodíku 3% liq
Kalii permanganas	Kalii permanganas plv liq (magistraliter)
Iodum	Solutio iodi spirituosa liq (magistraliter)
Povidonum iodinum	Betadine ung/liq Braunol sol Jodisol roztok Jodisol spray s mechanickým rozprašovačem Jox spr
Hydrargyri amidochloridum	Rtuťová mast ung (magistraliter)
Phenolum	Solutio Castellani liq (magistraliter)
Methylrosanilini chloridum	Solutio methylrosanilini chlorati 2% Profarma
Ethacridini lactas	Solutio ethacridini lactici 0,1-0,2% liq (magistraliter)
Benzododecini bromidum	Ajatin Profarma solutio
Carbethependecini bromidum	Septonex spr sol/ung
Sapo kalinus	Spiritus saponis kalini (magistraliter)

Antibakteriální léčiva	
Mupirocinum	Bactroban ung
Acidum fusidicum	Fucidin crm Fucicort crm (+betamethason)
Neomycinum/bacitracinum	Framykoin ung/plv ads Pamycon na přípravu kapek
Clindamycinum	Dalacin T sol/emp
Erytromycinum	Aknefug-EL liq Aknemycin liq Eryfluid sol Zineryt plv liq (+zinci acetat)
Sulfadiazinum argenteum	Ialugen plus crm (+natrii hyaluronas)
Metronidazolium	Rosalox crm Rozex krém/gel
Cloroxinum	Endiaron pst/plv ads

Antimykotika	
Natamycinum	Pimafucin crm Pimafucort ung/crm (+hydrocortisoni acetatas)
Nystatinum	Fungicidin Léčiva ung
Clotrimazolium	Aknecolor krémpasta Aknecolor light krémpasta Candibene 1% spray Canesten krém Clotrimazol AL 1% crm Clotrimazol HBF crm Imazol krémpasta Imacort crm (+prednisolon)
Bifonazolium	Mycospor krém/roztok/sada na nehty
Econazoli nitras	Pevaryl crm/pst
Fenticonazoli nitras	Lomexin crm vag
Flutrimazolium	Micetal crm/gel/spr
Ketoconazolium	Nizoral crm/sat
Oxiconazolium	Myfungar crm
Naftifini hydrochloridum	Exoderil crm/sol
Terbinafini hydrochloridum	Lamisil crm/dermgel
Ciclopiroxum olaminum	Batrafen krém/roztok
Acidum undecylenicum	Mykoseptin ung (+zinci undecylenas)
Tridecanamini undecylenas	Myco-Decidin sol/spr sol
Nitrolotriethanoli dodecylbensensulfonas	Dermofug liq (+ammonii dodecylsulfas)

Antivirotika	
Aciclovirum	Herpesin krém Provirsan tbl Zovirax crm
Penciclovirum	Vectavir crm
Tromantadini hydrochloridum	Viru-Merz gel

Antiektoparazitika	
Lindanum	Jacutin eml/gel

Protizánětlivá léčiva	
Halcinonidum	Betacorton sol Betacorton U crm
Clobetasoli propionas	Dermovate crm/ung
Betamethasonum	Beloderm crm/ung Belogent krém/mast Betnovate crm/ung Diprosone crm/ung Kuterid crm/ung Belosalic ung (+acidum salicylicum) Diprosalic liq (+acidum salicylicum) Fucicort crm (+acidum fusidicum)
Fluocinoloni acetonidum	Flucinar gel/ung Gelargin gel
Fluticasoni propionas	Cutivate krém/mast
Methylprednisoloni aceponas	Advantan krém/mast/mléko
Prednicarbatum	Dermatop krém/mast
Mometasoni furoas	Elocom crm/sol/ung
Triamcinoloni acetonidum	Triamcinolon HBF crm Triamcinolon E Léčiva ung(+cloroxinum) Triamcinolon S Léčiva ung(+acidum salicylicum) Triamcinolon-Ivax gtt/sol
Alclometasoni dipropionas	Afloderm crm/ung
Desonidum	Locatop crm
Hydrocortisoni butyras	Locoid 0,1% crm/ung Locoid Crelo 0,1% eml
Dexamethasoni acetas	Dexamethazon Léčiva crm/ung
Prednisolonum	Alpicort sol (+estradioli benzoas+ac. salicylicum) Imacort (+clotrimazolum+hexamidini diisetionas)
Hydrocortisoni acetas	Fucidin H crm (+acidum fusidicum) Hydrocortison Léčiva ung Pimafucort (+natamycinum+neomycinum)
Pimecrolimus	Elidel 1% krém
Ichtamololum	Ichtoxyl ung Ung. ichtamoli 10% Pityol ung (+ac.boricum+zinci oxidum +guaiazulenum+benzaldehydum) Saloxyl ung(+ac. salicylicum)
Guaiazulenum	Dermazulen ung(+matricariae etheroleum) Pityol ung (+ac.boricum+zinci oxidum +ichtamololum+benzaldehydum)

Antipsoriatika a další antiproliferativní léčiva	
Lithanthracis pix	Delatar 2% mast
Methoxsalenum	Oxsoralen liq/cps
Acitretinum	Neotigason cps
Tazarotenum	Tazorac 0,05%/0,1% gel
Calcipotriolum	Daivonex ung/crm/sol Daivobet mast
Methotrexatum	Methotrexat Lachema tbl/inj
Ciclosporinum	Consupren sol/cps Equoral sol/cps Sandimmun Neoral sol/cps
Fluorouracilum/acidum salicylicum	Verrumal sol
Podophyllotoxinum	Wartec cream

Antiseboroika a léčiva používaná k terapii akné	
Tretinoinum	Airol crm/lot Aknemycin Plus sol (+erythromycin) Locacid crm/liq Retin-A crm
Isotretinoinum	Aknenormin měkké tobolky Isotrexin gel Roaccutane cps
Adapalenum	Differine gel/krém
Benzoylis peroxidum	Aknefug-Oxid mild gel Akneroxid gel Eclaran gel Oxy 10 eml
Acidum azelaicum	Aknoren krém
Cyproteroni acetat/ethinylestradiolum	Diane-35 drg Minerva tbl obd
Norgestimatium/ethinylestradiolum	Pramino tbl

Antipruriginóza a adstringencia	
Diphenhydramini hydrochloridum	Psilo-Balsam gel
Dimetindenii maleas	Fenistil gel/gtt sol
Lidocainum	Xylocaine 10% spray Lidocain 10% spr EMLA krém (+prilocainum)
Cinchocaini hydrochloridum	Cinchokainový gel (magistraliter)
Aluminii acetotartras	Cremor aluminii acetico-tartarici

Vazodilatancia a venofarmaka	
Minoxidilum	Neocapil sol Regaine 2%/5% sol
Escinum	Reparil-gel N (+diethylamini salicylas)
Oxerutinum	Venoruton gel
Heparinum natricum	Heparin AL gel/mast Lioton 100000 gel Contractubex gel (+allantoinum+cepa extractum fluidum) Dolobene gel (+dexpanthenolum+dimethylis sulfoxidum) Yellon gel (+escinum)
Heparinoidum	Heparoid Léčiva ung Ibu-Hepa crm
Glycosaminoglycani polysulfas	Hirudoid ung/gel Hirudoid forte ung/gel
Natrii pentosani polysulfas	Thrombocid Gel

Proteolytické enzymy, epitelizancia a další léčiva používaná k terapii vředů a ran	
Fibrinolysinum/deoxyribonucleasum	Fibrolan mast
Collagenasum	Iruxol Mono ung (+proteasum)
Becaplerminum	Regranex gel
Retinolum	Infadolan ung (+ergocalciferolum)
α -tocoferolum	Erevit ung
Dexpanthenolum	Bepanthen ung/crm/lot Panthenol Spray
Calcii pantothenas	Calcium pantothenicum Slovakofarma ung
Matricariae extractum siccum	Kamillosan Salbe Dermazulen ung (+guaiazulenum)
Bismuthi tribromphenolas	Balsamum Višněvski sus (magistraliter) Suspensio Višněvski cum pice liquida sus (+fagi pix+ricini ol.)

Fotoprotektivní léčiva	
Betacarotenum	Carotaben cps

9 ZÁVĚR

Kožní onemocnění postihují v lehčích i závažných formách nezanedbatelnou část populace, a dermatologie je proto nedílnou součástí lékařství. Předpokladem účinné léčby je správná diagnóza, následně výběr účinného dermatologika a zvolení vhodné lékové formy. Terapie lokálně působícími léky je vhodná metoda léčby dermatologických onemocnění, ale její účinnost závisí na dokonalém pochopení bariérové funkce kůže, zejména vrstvy stratum corneum. Naproti tomu orální preparáty jsou používány k léčbě velmi závažných kožních chorob a před jejich nasazením by měly být vždy důkladně zváženy přínos a možná rizika. Kromě farmakologické léčby existují i další náročnější možnosti terapie a to fyzikální léčebné metody, které využívají různé zdroje energie. Příkladem je terapie ultrazvukem, laserem nebo terapie založená na použití ultrafialového záření (léčba psoriázy, pruritu a atopické dermatitidy), přestože UV záření samo o sobě je zodpovědné za vznik kožních nádorů. V řadě případů je velmi účinná prevence, jako např. používání opalovacích krémů, které mohou snižovat riziko nebo přímo zabraňovat rozvoji zhoubných i nezhoubných nádorů vyvolávaných UV radiací. Farmaceut se při své práci setkává s dermatologikou prakticky denně jak ve formě HVLP tak i s individuálně připravovanými léčivými přípravky. Jejich dobrá znalost a znalost principů léčby je pro něho zásadní a to i s ohledem na skutečnost, že řada dermatologik je dostupná bez lékařského předpisu a farmaceut se tak často stává prvním poradcem pacienta ještě před návštěvou lékaře.

10 LITERATURA

1. Adams, R.M.: Occupational Skin Disease. New York: Grune and Stratton, 1983, s. 1 - 26. Převzato z Rice a kol., 1996.
2. American Academy of Dermatology: Proceedings of the National Conference on Environmental Hazards to the Skin. Schaumburg, IL: American Academy of Dermatology, 1994, s. 61 - 79. Převzato z Rice a kol., 1996.
3. Andersen, K.E., Maibach, H.I.: Utilization of Guinea pig senzitzation data in office practice. Immunol. Allergy Clinics. N. America, 1989, 9: s. 563 - 577. Převzato z Rice a kol., 1996.
4. Baer, R.L.: Allergic contact dermatitis: A historical view of its mechanism. Am. J. Contact Dermatitis, 1990, 1: s. 7 - 12. Převzato z Rice a kol., 1996.
5. Baer, R.L.: The mechanism of allergic contact hypersensitivity. V: Fisher AA (ed): Contact Dermatitis, 3. vyd. Philadelphia: Lea and Febiger, 1986, s. 1 - 8. Převzato z Rice a kol., 1996.
6. Barker, N., Hadgraft, J., Rutter, N.: Skin permeability in the newborn. J. Invest. Dermatol., 1987, 88: s. 409 - 411. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
7. Belsito, D.V.: Mechanism of allergic contact dermatitis. Immunol. Allergy Clinics. N. America, 1989, 9: s. 579 - 595. Převzato z Rice a kol., 1996.
8. Bergfeld, W.F.: Retinoids and hair growth. J. Am. Acad. Dermatol., 1998, 39: S86 - S89. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
9. Berson, D.: Using the newest topical agents for treating acne. Skin & Aging, Oct. 1999, S: s. 6 - 9. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
10. Bjornberg, A.: Irritant dermatitis. V: Maibach, H.I. (ed): Occupational and Industrial Dermatology, 2. vyd. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987, s. 15 - 21. Převzato z Rice a kol., 1996.
11. Bjornberg, A.: Skin reactions to primary irritants in man and women. Acta Dermato-Venereol., 1975, 55: s. 191 - 194. Převzato z Rice a kol., 1996.
12. Bloom, E., Goldyne, M., Maibach, H.I. a kol.: In vitro effects of irritants using human skin cell and organ culture models. J. Invest. Dermatol., 1987, 88: s. 478. Převzato z Rice a kol., 1996.
13. Bondi, E.E., Kligman, A.M.: Adverse effects of topical corticosteroids. Prog. Dermatol. 1980, 14: s. 1 - 4. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
14. Carucci, J.A., Washenik, K., Weinstein, A., Shupack, J., Cohen, D.E.: The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. Arch. Dermatol. 1998, 134: s. 785 - 786. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
15. Dumas, K.J., Scholtz, J.R.: The psoriasis bio-assay for topical corticosteroid activity. Acta Derm. Venereol., 1972, 52: s. 43 - 48. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
16. Elewski, B.E.: Treatment of tinea capitis with itraconazole. Int. J. Dermatol., 1997, 36: s. 537 - 541. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
17. Elmetts, C.A.: Cutaneous photocarcinogenesis. V: Mukhtar, H. (ed): Pharmacology of the Skin. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992, s. 389-416. Převzato z Rice a kol., 1996.
18. Fadrhonicová, A.: Farmakoterapie kožních nemocí. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1990, s. 77, 91, 111, 130, 131, 154, 158, 173, 181, 213, 221, 269.
19. Feřteková, V., Feřtek, O., Šrámek, D., Stránský, P., Šedivý, Z.: Kosmetika v teorii a praxi. 2. vyd. Praha: Maxdorf, 1995, s. 20, 22, 180, 181.
20. Fiedler, V.C.: Understanding the causes of androgenetic alopecia. Skin Aging, March 1999, s. 72 - 80. Převzato z Wyatt a kol., 2001.

21. Gold, M., Swartz, J.S., Braude, B.M. a kol.: Intraoperative anaphylaxis: An association with latex sensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87: s. 662 - 666. Převzato z Rice a kol., 1996.
22. Guin, J.D., Wallis, M.S., Walls, R., Lehman, P.A., Franz, T.J.: Quantitative vasoconstrictor assay for topical corticosteroids: the puzzling case of fluocinolone acetonide. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993, 29: s. 197 - 202. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
23. Hanau, D., Fabre, M., Lepoittevin, J.P. a kol.: Adsorptive pinocytosis disappearance of membranous ATPase activity and appearance of Langerhans granules are observable in Langerhans cells during the first 24 hours following epicutaneous application of DNCB in guinea pigs. *J. Invest. Dermatol.*, 1985, 84: s. 434. Převzato z Rice a kol., 1996.
24. Hegyi, E., Stodola, I.: Dermatovenerologický atlas. 1. vyd. Martin: Osveta, 1990, s. 54, 83.
25. Holst, R. a Moller, H.: One hundred twin pairs patch tested with primary irritants. *Br. J. Dermatol.*, 1975, 93: s. 145 - 149. Převzato z Rice a kol., 1996.
26. Hynie, S.: Základy farmakologie. 1. vyd. Praha: Triton, 1999, s. 234.
27. Chandraratna, R.A.: Rational design of receptor-selektive retinoids. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 39: S124 - S128. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
28. Chase, M.W.: Inheritance in guinea pigs of the susceptibility to skin sensitization with simple chemical compounds. *J. Experimental Med.*, 1941, 73: s. 711-726. Převzato z Rice a kol., 1996.
29. Chmel, L., Horáček, J., Šťáva, Z.: Dermatovenerológia. 1. vyd. Martin: Osveta, 1981, s. 15, 16, 35 - 42, 76, 122, 144, 186.
30. Christophers, E. a Mrowietz, U.: Psoriasis. V: Fitzpatrick`s Dermatology in General Medicine, 5. vyd. (Freedburg, I.M., Eisen, A.Z., Wolff, K., Austen, K.F., Goldsmith, L.A., Katz, S.I. a Fitzpatrick, T.B., eds.) New York: McGraw-Hill, 1999, s. 495-521. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
31. Jakubovic, H.R., Ackerman, A.B.: Structure and function of skin: development, morphology, and physiology. V: Dermatology. Vol. I (Moschella, S.L. a Hurley, H.J., eds.) Philadelphia: Saunders, 1992, s. 15 - 21. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
32. Kanauchi, H., Furakawa, F., Imamura, S.: Evaluation of ATPase-positive Langerhans` cells in skin lesions of lupus erythematosus and experimentally induced inflammations. *Arch. Dermatol. Res.*, 1989, 281: s. 327 - 332. Převzato z Rice a kol., 1996.
33. Kao, J., Hall, J., Helman, G.: In vitro percutaneous absorption in mouse skin: Influence of skin appendages. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1988, 94: s. 93 - 103. Převzato z Rice a kol., 1996.
34. Katzung, B. G.: Základní & klinická farmakologie. 2. české vyd. Jinočany: H & H, 1995, s. 931, 936.
35. King, J.M.: Historical review of early dermatology. *South. Med. J.*, 1927, 76: s. 426 - 436. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
36. Krafchik, B., Pelletier, J.: An open study of tinea capitis in 50 children treated with a 2-week course of oral terbinafine. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1999, 41: s. 60 - 63. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
37. Landsteiner, K., Jacobs, J.: Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds: II. *J. Exp. Med.*, 1935, 61: s. 625 - 639. Převzato z Rice a kol., 1996.
38. Lee, T.C., Tanaka, N., Lamb, P.W. a kol.: Induction of gene amplification by arsenic. *Science*, 1988, 241: s. 79 - 81. Převzato z Rice a kol., 1996.

39. Li, H., Rossman, T.G.: Inhibition of DNA ligase activity by arsenite: A possible mechanism of its comutagenesis. *Molec. Toxicol.*, 1989, 2: s. 1 - 9. Převzato z Rice a kol., 1996.
40. Lincová, D., Farghali, H. a kol.: *Základní a aplikovaná farmakologie*. 1. vyd. Praha: Galén, Karolinum, 2002, s. 63, 449, 453, 454, 459 - 461, 473, 478, 482, 541.
41. McKenzie, A.W., Stoughton, R.B.: Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch. Dermatol.*, 1962, 86: s. 608 - 610. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
42. Menne, T., Veien, N., Sjolín, K.E., Maibach, H.I.: Systemic contact dermatitis. *Am. J. Contact Dermatitis*, 1994, 5: s. 1 - 12. Převzato z Rice a kol., 1996.
43. Mihm, M.C., Soter, N.A., Dvorak, H.F., Austen, K.F.: The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J. Invest. Dermatol.*, 1976, 67: s. 305 - 312. Převzato z Rice a kol., 1996.
44. Mikro-verze AISLP : verze 2006.1, platná k 1.1.2006
45. Novotný, F., Balcar, K., Bartošová, L., Benda, R., Buchvald, J., Dbalý, V., Drgonec, J., Feřtek, O., Hegyi, E., Horáček, J., Horáková, M., Hybášek, P., Jakubovský, J., Jirásek, L., Jorda, V., Novák, M., Nožičková, M., Pánková, R., Pokorný, M., Pospíšil, L., Štáva, Z., Uhrík, J., Vlašín, Z., Vosmík, F., Záhejský, J., Záruba, F.: *Obecná dermatologie*. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1989, s. 17, 18, 48 - 54, 154 - 157, 159 - 161, 165 - 167, 185 - 186.
46. Novotný, F., Novák, M., Kalenský, J.: *Ekzémová onemocnění v praxi*. 1. vyd. Praha: Grada Avicenum, 1993, s. 145, 163, 168, 151, 152.
47. Odom, R.: Managing actinic keratoses with retinoids. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 39: S74 - S78. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
48. Olsen, E.A.: Androgenetic alopecia. V: *Disorders of Hair Growth: Diagnosis and Treatment*. (Olsen, E.A., ed.) New York: McGraw-Hill, 1994, s. 257-283. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
49. Oxholm, A.: Epidermal expression of interleukin-6 and tumour necrosis factor alpha in normal and immunoinflammatory skin state in humans. *APMIS*, 1992, 24: S1 - S32. Převzato z Rice a kol., 1996.
50. Patrick, E., Burkhalter, A., Maibach, H.I.: Recent investigations of mechanism of chemically induced skin irritation in laboratory mice. *J. Invest. Dermatol.*, 1987, 88: S124 - S131. Převzato z Rice a kol., 1996.
51. Piacquadio, D., Kligman, A.: The critical role of the vehicle to therapeutic efficacy and patient compliance. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 39: S67 - S73. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
52. Reinherz, E.L., Meuer, S.C., Schlossman, S.F.: The delineation of antigen receptors on human T lymphocytes. *Immunol. Today*, 1983, 4: s. 5 - 9. Převzato z Rice a kol., 1996.
53. Rice, R.H., Cohen, D.E.: Toxic response of the skin. V: *Klaassen, C.D., Amdur, M.O., Doull, J.: Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons*. 5. vyd. New York: McGraw - Hill, 1996, s. 529 - 546
54. Rulcová, J., Vaněčková, J., Drlík, L., Fikrlová, E., Fraňková, Z., Horažďovský, J., Jablonská, D., Jandová, E., Janoušek, J., Kantner, V., Karlachová, J., Kolařík, J., Komár, M., Kučerová, R., Metličková, I., Miňovská, V., Salavec, M., Turková, V., Vašíček, A., Vohradníková, O.: *Léčba acne vulgaris*. Praha: Maxdorf, 2001, s. 125.
55. Ruzicka, T., Assmann, T., Homey, B.: Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium? *Arch. Dermatol.*, 1999, 135: s. 574 - 580. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
56. Saurat, J.H.: Retinoids and psoriasis: novel issues in retinoid pharmacology and implications for psoriasis treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1999, 41: S2 - S26. Převzato z Wyatt a kol., 2001.

57. Shelley, W.B., a Shelley, E.D.: A Century of International Dermatological Congresses: An Illustrated History 1889-1992. Parthenon, Cornforth, UK, 1992. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
58. Shroot, B.: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of topical adapalene. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 39: S17 - S24. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
59. Scheuplein, R.J., Blank, I.H.: Permeability of the skin. *Physiol. Rev.*, 1971, 51: s. 702 - 747. Převzato z Rice a kol., 1996.
60. Singh, G. a Singh, P.K.: Tachyphylaxis to topical steroid measured by histamine-induced wheal suppression. *Int. J. Dermatol.*, 1986, 25: s. 324 - 326. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
61. Smith, E.L., Walworth, N.D. a Holick, M.F.: Effect of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J. Invest. Dermatol.*, 1986, 86: s. 709 - 714. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
62. Sulzberger, M.B. a Witten, V.H.: The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J. Invest. Dermatol.*, 1952, 19: s. 101 - 102. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
63. Štáva, Z., Jirásek, L., Schwank, R., Trapl, J.: Dermatovenerologie. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1977, s. 19, 57, 145, 146, 147, 149, 150, 183, 184.
64. Štáva, Z.: Nemoci kůže a ústní sliznice. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1977, s. 259, 265, 269.
65. Švihovec, J., Suchopár, J., Rothová, Z., Dvouletý, A., Práznovcová, L., Jirásek, V., Lukáš, M., Jablonický, P., Vinař, O., Herzogová, J., Opavský, J., Unzeitig, V., Šlancarová, H., Bultas, J., Pavelka, K., Filip, K., Nová, D., Procházka, Z., Mužík, M., Rýc, M.: Volně prodejná léčiva. 1. vyd. Praha: Panax, 2000, s. 103, 104.
66. Vejlsgaard, G.L., Ralfkiaer, E., Avnstorp, C., a kol.: Kinetics and characterization of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression on keratinocytes in various inflammatory skin lesions and malignant cutaneous lymphomas. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989, 20: s. 78 - 90. Převzato z Rice a kol., 1996.
67. Viktorinová, M.: Kopřivka a angioedém. 1. vyd. Praha: Galén, 2001, s. 10, 12, 16, 18, 38, 44, 48, 49, 78, 126.
68. Wester, R.C. a Maibach, H.I.: Percutaneous absorption of topical corticosteroids. *Curr. Probl. Dermatol.*, 1993, 21: s. 45 - 60. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
69. Westheimer, F.H.: Why nature chose phosphate. *Science*, 1987, 235: s. 1173 - 1178. Převzato z Rice a kol., 1996.
70. Wu, M.M., Kuo, T.L., Hwang, Y., Chen, C.J.: Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am. J. Epidemiol.*, 1989, 130: s. 1123 - 1132. Převzato z Rice a kol., 1996.
71. Wyatt, E.L., Sutter, S.H., Drake, L.A.. Dermatological pharmacology. V: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Gilman, A.G.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10. vyd., New York: McGraw – Hill, 2001, s. 1795 - 1818
72. Yohn, J.J. a Weston, W.L.: Topical glucocorticoids. *Curr. Probl. Dermatol.*, 1990, 11: s. 37 - 63. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
73. Zaki, I., Emerson, R. a Allen, B.R.: Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin. *Br. J. Dermatol.*, 1996, 135(48): S21 - S24. Převzato z Wyatt a kol., 2001.
74. Ziegler, A., Jonason, A.S., Leffell, D.J. a kol.: Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*, 1994, 372: s. 773 - 776. Převzato z Rice a kol., 1996.